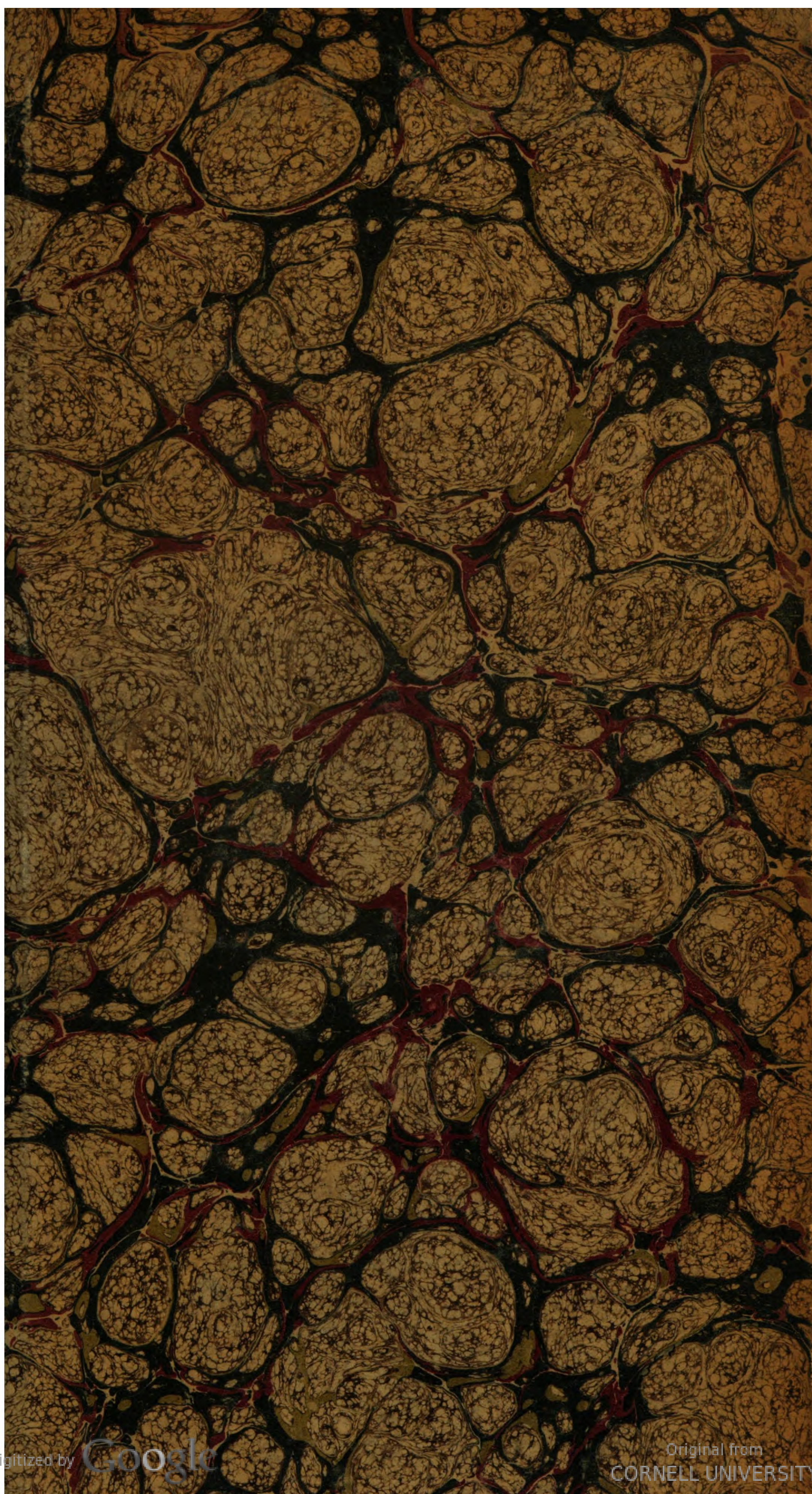




ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG.**

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG IN BADEN-BADEN.

PROF. DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

Sechsundsiebzigster Band

(Mit 50 Kurven, 18 Figuren und Tafel I—II)



LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1914.

Erstes Heft.

Ausgegeben am 26. März 1914.

Zweites Heft.

Ausgegeben am 21. April 1914.

Drittes und Viertes Heft.

Ausgegeben am 8. Mai 1914.

Fünftes und sechstes Heft.

Ausgegeben am 29. Mai 1914.



I.

Aus der Medizinischen Klinik in Würzburg.

Experimentelle Beiträge zur verstärkten Vorhofstätigkeit bei geschwächtem Herzen, mit besonderer Berücksichtigung des Galopprhythmus.

Von

Richard Offenbacher, Fürth in B.

Med. prakt.

(Mit 17 Kurven.)

Seit Potain unterscheiden wir zwei Arten von Galopprhythmus, den protodiastolischen und den telediastolischen (gleich präsystolischen). An dieser Scheidung, die von fast allen Autoren angenommen ist, halten auch wir fest und können eine Verwandtschaft oder gar eine Wesensgleichheit dieser beiden Typen nicht annehmen. Mit ersterem wollen wir uns nicht beschäftigen, sondern nur dem präsystolischen unsere Aufmerksamkeit schenken (Literatur bei Fr. Müller, D. Gerhardt, Brauer, von Wyss). Der präsystolische ist dadurch ausgezeichnet, daß der akzidentelle Ton unmittelbar vor dem ersten erschallt, er tritt klinisch besonders beim hypertrophischen Nephritisherzen in Erscheinung und vor allem dann, wenn dieses hypertrophische Herz zu erlahmen beginnt; dementsprechend gilt das Auftreten des Galopprythmus als signum mali ominis. Man bezieht fast allgemein den präsystolischen Ton auf eine Verstärkung der normaliter nicht wahrnehmbaren Vorhofskontraktion (Krehl, Müller); diese Annahme stützt sich auf vielfältige Beobachtungen an Spitzenstoß-, Venenpulskurven und neuerdings auch an Elektrokardiogrammen (Literatur bei Einthoven, Kraus, Nicolai, von Wyss). Mit dieser Deutung schien nur die Tatsache in gewissem Widerspruch zu stehen, daß gerade zu der Zeit, in der die Kammer geschwächt ist und zu erlahmen droht, der Vorhof nicht nur nicht geschwächt, sondern so-

gar noch verstärkter Kontraktion fähig sein sollte. Wir haben versucht, diese Verhältnisse einer experimentellen Prüfung zu unterziehen.

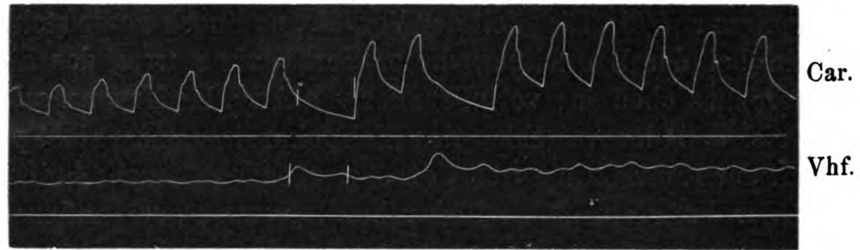
Als Versuchstiere benutzten wir meist Kaninchen; nur bei Versuchen am vagotomierten Tier zogen wir Hunde wegen ihrer geringeren Pulsfrequenz vor. Wir gingen so vor, daß wir nach Freilegung der Trachea, Carotis und Vena jugularis interna und nach Spaltung des Thorax in der Mittellinie zunächst tracheotomierten, dann brachten wir Kanülen in Carotis und Vena jugularis ein und legten den Herzplethysmographen in der Gegend der Atrioventrikulargrenze an; als solchen benutzten wir einen etwa 30 ccm fassenden Glaszylinder, der an seinem einen Ende mit Kork und Siegellack abgedichtet, durch Glasansatz und Gummischlauch (nach Hendersons Vorschlag) mit einem großen, flachen Mareyschen Tambour in Verbindung stand; die andere Seite war mit einer Membran aus Paragummi überspannt, in die der Größe des Herzens entsprechend ein Fenster eingeschnitten wurde. Die Marey'sche Trommel benutzten wir so, daß die Membran mit Hebel nach oben gerichtet war, so daß bei unseren Kurven der aufsteigende Kurvenschenkel der Diastole, der absteigende der Systole der Ventrikel entspricht. In den meisten Fällen begnügten wir uns mit der Aufzeichnung des Herzplethysmogramms und der Carotisdruckkurve (mittels Hürthleschen Federmanometers), die ja — bei genügender Markierung der koinzidierenden Stellen — eine klare Beurteilung der Verhältnisse erlauben. Um ganz sicher zu gehen, nahmen wir in einzelnen Fällen zusammen mit den erwähnten auch noch Vorhofsdruckkurven auf, die durch Einführung der mit Ringer- oder $MgSO_4$-Lösung gefüllten Kanüle von der Vene aus gewonnen wurden; die Aufzeichnung geschah durch ein entsprechend empfindliches Hürthlesches Torsionsmanometer. Auch das Einbinden der Kanüle in den Vorhof gab uns einige Male recht gute Kurven. Die nicht zu vermeidenden Mißerfolge (Gerinnung des Blutes bei Ringerlösung und plötzlicher Exitus bei $MgSO_4$!) ließen uns die beiden zuletzt angeführten, technisch ziemlich schwierigen Versuche auf das absolut notwendige Maß beschränken, um so mehr als sie das, was wir durch Vergleich der einfachen Carotisdruck- und Herzplethysmogramm-Kurven gefunden hatten, in jedem Falle bestätigten. Die Versuche wurden alle in Äthernarkose, bei künstlicher Respiration mittels Blasebalgs vorgenommen, die chemischen Substanzen wurden alle in die Vene injiziert.

Über das Verhalten der Vorhöfe unter normalen Verhältnissen liegen von klinischer und von physiologischer Seite ausreichende

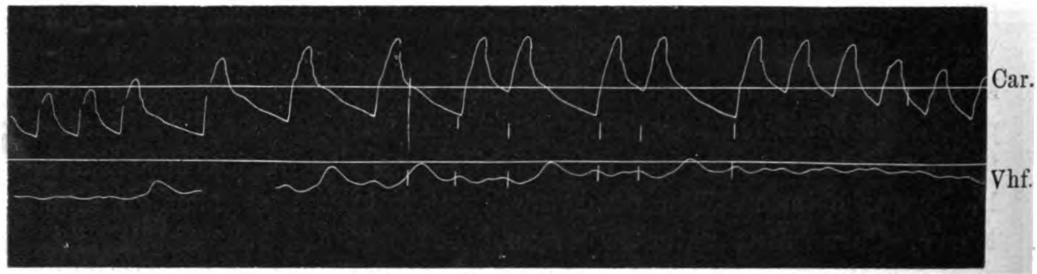
Untersuchungen vor. Man schloß vor allem aus dem Verhalten des Venenpulses auf die Tätigkeit der Vorhöfe, und noch heute steht diese Methode bei der Beurteilung dieser Verhältnisse trotz des Elektrokardiogramms oben an; vor allem der von Aug. Hoffmann erbrachte Nachweis, daß der Ausschlag des Elektrokardiogramms nicht parallel geht mit der Kontraktionsgröße des betreffenden Herzabschnittes, hat uns in der Verwertung des Elektrokardiogramms zur Prüfung quantitativer Fragen vorsichtig gemacht. Was den volumetrischen Anteil der aktiven Vorhofsystole an der diastolischen Füllung der Herzkammern betrifft, so scheint derselbe unter normalen Verhältnissen recht gering zu sein: Henderson schätzt ihn nur auf Bruchteile eines Kubikzentimeters[1]. Auch wir konnten einen merklichen Einfluß des Vorhofs auf die diastolische Kammerfüllung am normalen Herzplethysmogramm nicht beobachten. Aus dem Jahre 1908 liegen Versuche von Hirschfelder vor, die sich mit »der Ventrikelvolumkurve bei experimenteller Mitralstenose und ihrer Beziehung zu den physikalischen Zeichen« beschäftigen. Von den drei Stadien, die Hirschfelder unterscheidet, hat für unser Thema das zweite besonderes Interesse; beim zweiten Grad der Stenose erhielt er nämlich eine Kurve, die unseren unten näher zu beschreibenden sehr ähnlich ist, und aus der unzweideutig hervorgeht, daß etwa ein Fünftel der Ventrikelfüllung auf die Tätigkeit der Vorhöfe zurückzuführen ist; es dokumentiert sich dies in einem Absatz des diastolischen Kurvenanteils (bei Hirschfelders Versuchsanordnung der absteigende!), wobei der zweite Knick dem Beginn der Vorhofskontraktion entspricht.

Die auffallende Erscheinung, daß bei erlahmenden Herzkammern die Vorhöfe in verstärktem Maße mitarbeiten, konnten wir uns nur so erklären, daß die Blutstauung, die durch die geringe Kraft der Kammern in den Vorhöfen bedingt wird, und die durch sie hervorgerufene Dehnung der Vorhofswand einen Reiz für diese zu stärkerer Kontraktion abgebe (nach O. Franks Lehre vom Verhältnis zwischen Füllung und Stärke der Kontraktion); demgemäß versuchten wir das Verhalten der Vorhöfe bei Blutstauung im Herzen zu studieren. Wir schlugen hierzu drei verschiedene Wege ein: 1. suchten wir den Blutabfluß aus dem Aortengebiet zu erschweren, teils durch direkte Kompression der Aorta, teils durch allgemeine Gefäßkontraktion nach Adrenalininjektion oder suchten durch Salzwasserinfusion das Herz zu überdehnen, 2. erzeugten wir Extrasystolen, 3. schädigten wir das Herz durch verschiedene Chemikalien; über Versuche mit künstlich erzeugtem Alternans soll anhangsweise berichtet werden.

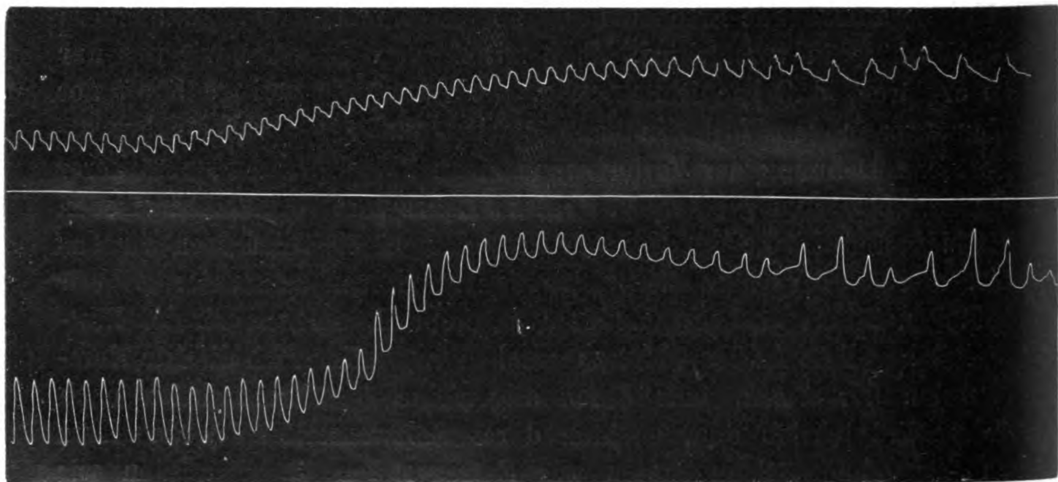
1) Zitiert nach Tigerstedt, Lehrb. d. Physiol. Bd. I.



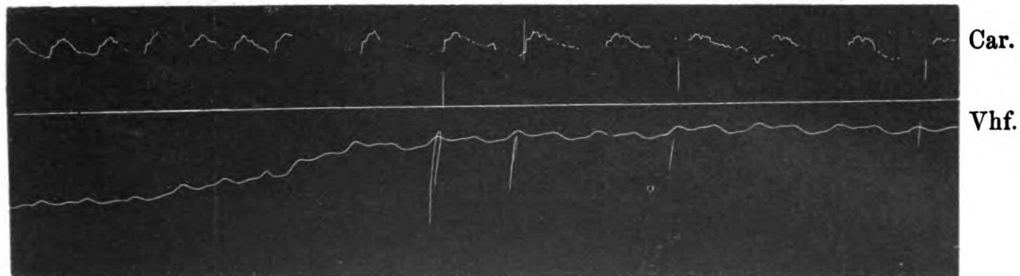
Kurve 1a.
Aortenkompression, Druckkurven von Vorhof und Carotis.



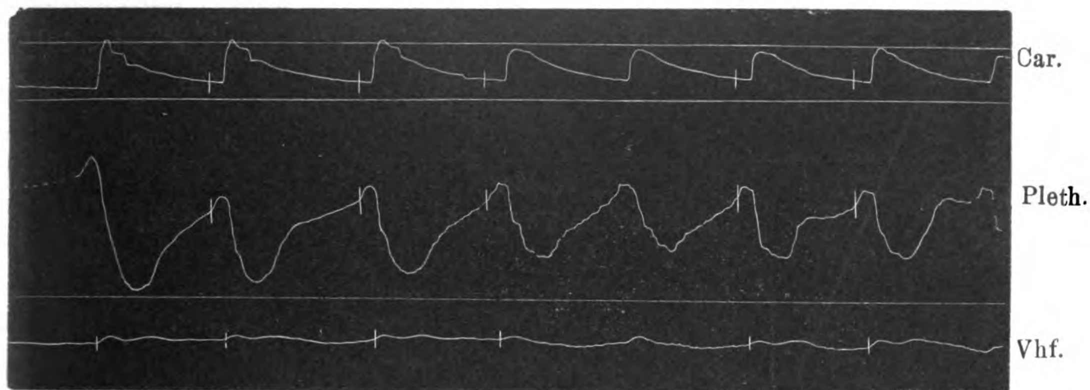
Kurve 1b.



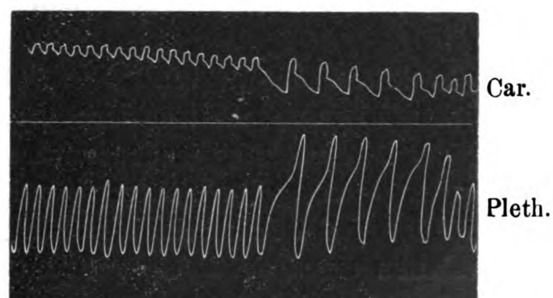
Kurve 2.
Adrenalininjektion; starke syst. und diast. Überdehnung der Ventrikel, Pulsverlangsamung und großer Vorhofeffekt.



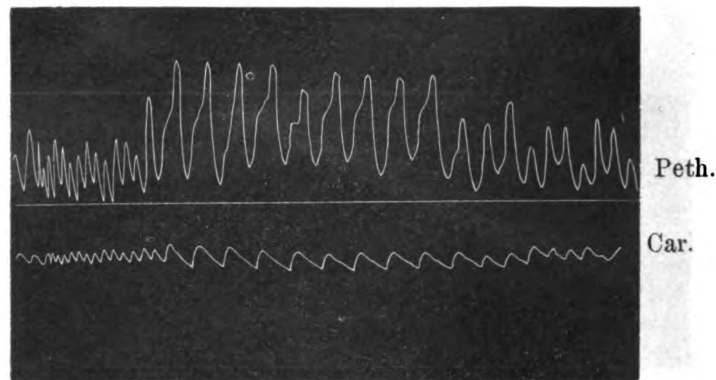
Kurve 3.
Salzwassereinlauf (Carotis- und Vorhofdruckkurven.



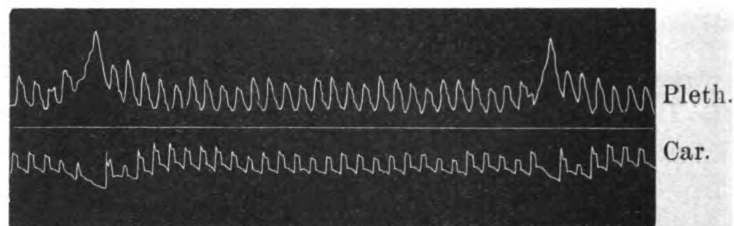
Kurve 4.
Vagusreiz.



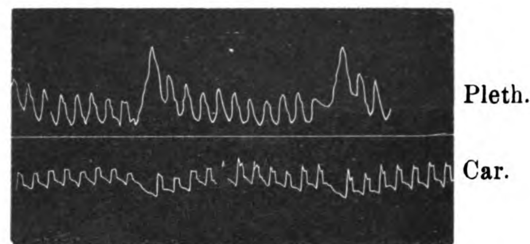
Kurve 5a.
Vagusreiz.



Kurve 5b.
Vagusreiz.



Kurve 6a.
Mechanische Vorhofreizung.



Kurve 6b.
Elektrischer Vagusreiz.

Ausgehend von der klinischen Erfahrung, daß Galopprhythmus am häufigsten bei Schrumpfniere und Atherosklerose, meist zusammen mit starker Erhöhung des Blutdrucks gefunden wird, versuchten wir zunächst diese Blutdrucksteigerung durch Kompression der Aorta unmittelbar nach dem Abgang der A. subclavia sinistra, experimentell nachzuahmen; wir erhielten einen deutlichen präsystolischen Anstieg des aufsteigenden Plethysmogrammschenkels, der nur auf verstärkte Blutförderung durch den Vorhof bezogen werden konnte. Dieser

Schluß, der schon durch die gewöhnliche Betrachtung des während der Kompression stark dilatierten und viel stärker schlagenden Vorhofs nahegelegt wurde, wurde im folgenden noch durch eine durch Einbinden der Kanüle in den Vorhof selbst gewonnene Druckkurve erhärtet. Zugleich mit dieser »Bajonettform« des aufsteigenden Kurventeils beobachteten wir — abgesehen von der starken Dilatation des ganzen Herzens — eine ganz bedeutende Verlangsamung der Pulsschläge.

Dieselben Kurven erhielten wir, als wir statt der Aorta die Pulmonalis komprimierten und auch als wir den Blutdruck durch die intravenöse Injektion einer $^1/_{10}$ pro milligen Adrenalin-Lösung steigerten oder das Herz durch eine Salzwasserinfusion dehnten.

Die regelmäßig auftretende Pulsverlangsamung machte es wahrscheinlich, daß durch unsere Manipulationen außer (oder infolge) der gewünschten Steigerung des Blutdrucks auch noch eine Reizung der Nn. vagi zustande gekommen sei, und es war daher unser nächstes Ziel, den Einfluß der Vagusreizung, bzw. Vagusausschaltung auf die inotrope Fähigkeit der Vorhöfe zu studieren. In der mir zugänglichen Literatur konnte ich über diese Frage nur spärliche Angaben finden: Tigerstedt berichtet, daß bei Vagusreizung die Stärke der Vorhofskontraktionen abnehme, eine Angabe, die von allen Autoren einstimmig gemacht werde. In Nagels Handbuch Bd. I schreibt Hoffmann S. 269: »Die inotrope Wirkung auf die Vorhöfe ist bei fast allen untersuchten Tieren größer gefunden worden, als die auf den Ventrikel. Die Vorhofskontraktionen werden (auch bei Säugetieren) mitunter bis zur Unmerklichkeit verkleinert; es erfolgt ein scheinbarer Stillstand bis zur Abschwächung der Kontraktionen.« Die zahlreichen elektrokardiographischen Untersuchungen der letzten Jahre (besonders von Lewis, Rothberger und Winterberg) zeigen dagegen, daß nach Vagusreizung gut erhaltene Vorhofschwankungen auftreten, und gleichzeitig geschriebene Vorhofsuspensionskurven weisen Ausschläge von normaler Größe auf (Rothberger und Winterberg). Auch wir haben bei zahlreichen, allerdings nur mit schwachen Strömen an Hunden und Kaninchen ausgeführten Vagusreizen keine Abnahme in der Intensität der Vorhofkontraktionen beobachten können. Wir haben dagegen bei allen unseren Versuchen mit Vagusreizung gesehen, daß der Vorhof einen bedeutenden Anteil an der diastolischen Füllung der Ventrikel hatte, was sich durch jene oben näher beschriebene Abknickung am aufsteigenden Plethysmogrammschenkel zu erkennen gab. In einzelnen Fällen — es handelte sich dabei um solche, bei denen das Herz vorher diastolisch mittelstark gedehnt war — machte

diese verstärkte Vorhofsaktion bis zur Hälfte der diastolischen Füllung der Kammern aus. Man kann im allgemeinen sagen: der Effekt der aktiven Vorhofsblutförderung war am größten bei einem mittleren Grad der Ventrikelfüllung, d. h., wenn die Ventrikel auf etwa das Doppelte des gewöhnlichen diastolischen Volumens gedehnt waren; jenseits dieses Optimums nahmen die Werte wieder ab.

Nach den oben zitierten physiologischen Angaben erscheint es höchst unwahrscheinlich, daß die verstärkte Vorhofleistung als direkter Effekt der Vagusreizung aufzufassen sei. Viel näher liegt die Deutung, daß es sich nur um mittelbare Wirkung der Pulsverlangsamung und der dadurch bedingten stärkeren Vorhofsfüllung handle.

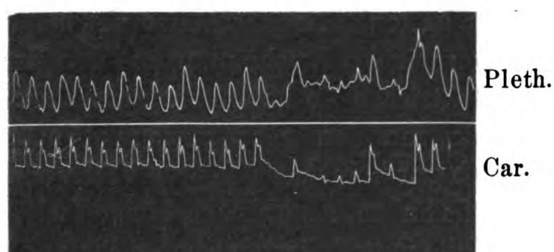
Die folgenden Versuche galten der Frage, ob auch nach Vagotomie der Einfluß von arterieller Drucksteigerung auf den Vorhof nachweisbar bleibe. Sie haben noch zu keinem sicheren Resultat geführt, hauptsächlich deshalb, weil bei der raschen Schlagfolge die Erkennung des Vorhofteils am aufsteigenden Schenkel nicht genügend sicher war. Als später auf andere Weise (siehe unten) die Unabhängigkeit der verstärkten Vorhofaktion vom Vagus dargetan war, haben wir die Wirkung von Adrenalin und Aortenkompression zunächst nicht weiter geprüft.

Wenn die Vorhofverstärkung bei Vagusreiz lediglich auf die Verlangsamung der Schlagfolge und die dadurch bedingte größere Herzfüllung zu beziehen war, dann war zu erwarten, daß dieselbe Erscheinung auftreten werde, wenn die regelmäßige Schlagfolge des Herzens durch Extrasystolen unterbrochen wird.

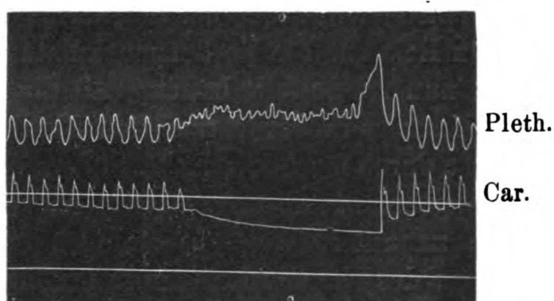
Wir können Extrasystolen durch elektrische und mechanische Reizung der Vorhöfe und Kammern künstlich hervorrufen und erhalten dann (nach Kammerreizung regelmäßig, nach Vorhofreizung zuweilen) im Anschluß an diese extrasystolische Kontraktion die durch den Refraktärzustand des Herzmuskels gegen Reize jeglicher Art bedingte »kompensatorische Pause«. Während dieser Pause steht natürlich das Herz in Diastole still, und es kommt zu einer starken Dilatation des ganzen Herzens, bis dann ein vom Sinusknoten kommender Reiz den nun wieder ansprechenden Herzmuskel zu einer Systole veranlaßt (hierbei ist die erste systolische Entleerung oft unvollkommen! siehe Gerhardt, Kongreß 1913!). Es war anzunehmen daß diese nun vor der sogenannten »postextrasystolischen Systole« zweifellos bestehende starke Überdehnung der Vorhofswand die Muskulatur der letzteren zu energischer Kontraktion anrege, und wir sehen tatsächlich auf den Kurven VII a, b und c am Ende der kompensatorischen Pause jene bajonettförmige Knickung, die wir auch bei den früheren Ver-

suchen beobachtet hatten. Noch schöner als bei diesen Kurven mit Extrasystolen sehen wir die Erscheinung auf den Kurven VIII a und b, woselbst durch elektrische Vorhofsreizung ein Delirium cordis erzeugt wurde. Wenn wir von den ganz geringen Ventrikelkontraktionen, die auf Kurve VIII b gar keinen, auf Kurve VIII a einen ganz minimalen Effekt an der Carotis haben, absehen, so können wir sagen, daß sich das Herz eine ganze Weile in halbdiastolischen Stillstand befindet; wir sehen dann, besonders schön auf Kurve VIII b, wie die erste »postdeliröse Herzrevolution« von einer ausgiebigen Kontraktion der Vorhöfe eingeleitet wird, als deren Ursache wir wiederum den durch die Dilatation der Wand abgegebenen Reiz für die Vorhofsmuskulatur ansehen müssen.

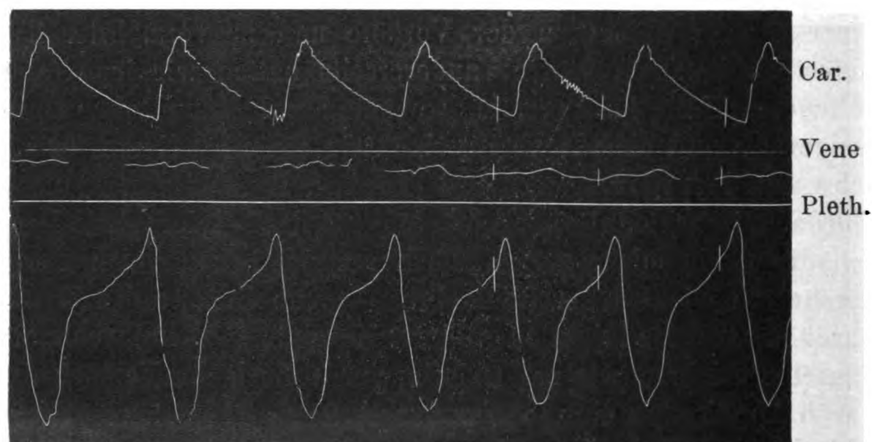
Nachdem wir nun festgestellt hatten, daß die verstärkte Aktion des Vorhofs ihre Ursache in der vermehrten Blutfüllung des Vorhofs habe, und wir diese durch mechanische Behinderung des Blutabflusses oder durch Verlangsamung der Schlagfrequenz erzeugen könnten, gingen wir daran, zu untersuchen ob wir auch bei einfacher toxischer Schädigung des Herzmuskels ähnliches beobachten könnten. Einerseits leitete uns die Erwägung, daß das toxisch geschädigte Herz auch ohne periphere Hindernisse und bei normaler Schlagzahl weniger Blut fördern könne und daß es schon hierdurch allein zu einer Stauungsdilatation der Vorhöfe und zu vermehrter Tätigkeit derselben kommen könne; andererseits hatten wir jene (allerdings selteneren) Fälle im Auge, in denen Galopprhythmus ohne Blutdrucksteigerung und ohne Nephritis, bei rein toxischer Herzsuffizienz nach schweren Infektionskrankheiten (Typhus, Leukämie usw.) beobachtet wurde. Wir suchten also zunächst ein Mittel, das den Herzmuskel genügend schädigte; als solche gelten alle Herzmittel in zu großen Dosen: wir versuchten Digalen am Kaninchen — ohne Erfolg: das Herz wurde durch intravenöse Injektion größerer Mengen auffallend wenig alteriert; dasselbe erlebten wir mit Chlorbaryum. Auch der Versuch das Herz durch Applikation eines »Ermüdungsstoffes« (Milchsäure!) oder durch Abkühlung mit kaltem Wasser zu schädigen, schlug fehl. Nach längerem Suchen fanden wir in dem Magnesiumsulfat (25%ige Lösung) ein Mittel, das den Herzmuskel in seiner Leistungfähigkeit stark herabsetzt. Nach intravenöser Injektion von nur wenigen Kubikzentimetern schlug das Herz sehr langsam, wurde stark dilatiert und der Blutdruck sank auf ganz niedere Werte; nach kurzer Zeit blieb das Herz in Diastole stehen, ließ sich aber meistens durch Adrenalin (1:10000) wieder zu neuen, allmählich kräftigeren Kontraktionen bringen. Wir verfuhren also meist so, daß wir das Herz zuerst durch $MgSO_4$ zum Stillstand brachten und dann sofort Adrenalin nach-



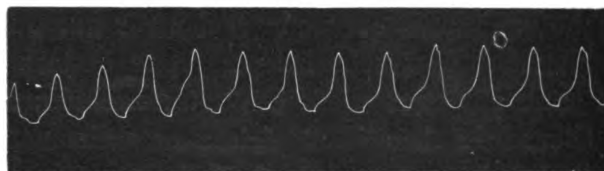
Kurve 7a.
Elektrische Vorhofreizung.



Kurve 7b.
Elektrische Vorhofreizung.



Kurve 8.
Magnesiumsulfat.



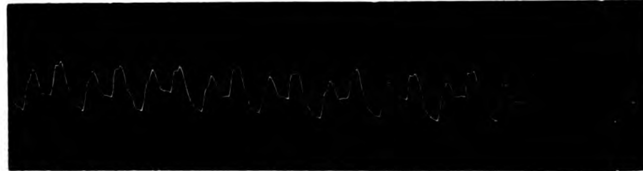
Kurve 9.
Plethysmogramm.
($MgSO_4$, später Adrenalin.)

injizierten. Die während dieses »Erholungsstadiums«, wie auch die nach Injektion zum Stillstand nicht ausreichender Mengen von $MgSO_4$ gewonnenen Kurven zeigen nun in der schönsten Weise, wie beim geschwächten Herzen der Vorhof gleichsam kompensatorisch einspringt und sich in bedeutend verstärktem Maße an der Förderarbeit des Herzens beteiligt. Die beigefügten Koinzidenzkuven belegen aufs deutlichste, wie die in bezug auf Carotisdruckkurve und Plethysmogramm deutlich präsystolische Vorhofzacke dem Knick am aufsteigenden (d. h. diastolischen) Plethysmogrammschenkel entspricht.

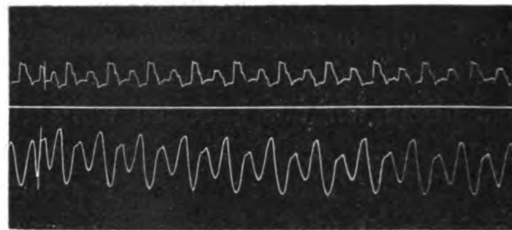
Anschließend an diese interessanten Versuche, die uns zur Evidenz bewiesen hatten, daß der Vorhof seine vermehrte Füllung mit verstärkter Kontraktion beantwortet und diese Fähigkeit behält, auch wenn der Ventrikel schwer geschädigt ist, wollten wir noch die Verhältnisse beim Pulsus alternans untersuchen. Seit Hering unterscheiden wir zwischen einem Pulsus pseudo-alternans (= extrasystolische Bigeminie) und dem echten Pulsus alternans (= Herzalternans); letzterem, mit dem allein wir uns befassen wollen, liegt eine Schädigung des Herzmuskels zugrunde, die sich eben darin äußert, daß das Herz in regelmäßigem Turnus eine starke und eine schwache Kontraktion macht. Nach Wenckebach handelt es sich hierbei um eine rein inotrope Störung, bei der das Herz zunächst eine starke Systole macht; durch diese wird es derart geschwächt, daß die folgende Systole kleiner ausfällt; durch die geringere Arbeitsleistung bei der schwachen Systole erholt sich das Herz wieder, so daß die nächste wieder kräftig wird usw. — Durch therapeutische Versuche an Zuckerkranken sowie durch die Tierexperimente von Hering, Adler, Starkenstein und Magnus-Alsleben wissen wir, daß man durch Injektion von Glyoxylsäure experimentell Alternans erzeugen kann. Wir verwendeten das von der Firma E. Merck & Co. rein (d. h. vor allem frei von Oxalsäure) hergestellte Präparat, indem wir es nach Neutralisation mit $^1/_{10}$ n = NaOH ohne weitere Verdünnung in die Vene injizierten. Zur Neutralisierung war eine sehr große Menge $^1/_{10}$ n = NaOH erforderlich, was aber schon aus dem Grunde kein Nachteil war, weil man dadurch bei der doch immerhin beträchtlichen Verdünnung eine Überdosierung dieses für Kaninchen sehr differenten Mittels sicher vermeiden konnte. Wir injizierten so lange, bis wir einen deutlichen Alternans auftreten sahen, was uns in allen Fällen gelang. — Die gewonnenen Herzplethysmogramme waren zur Beantwortung der gestellten Frage zum Teil nicht zu gebrauchen, da sich unser Instrumentarium der oft rasch einsetzenden, außerordentlich starken Überdehnung der Ventrikel nicht immer ganz

anpaßte. Wir versuchten daher durch Aufzeichnung der Carotisdruckkurve und der durch Einbinden der Kanüle in den Vorhof gewonnenen Vorhofdruckkurve die Verhältnisse genauer zu übersehen.

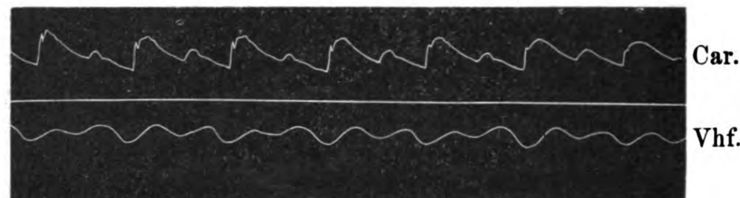
Es stehen uns die vier Kurven Xa und b, XIa und b zur Verfügung, wovon die beiden ersten Vorhofdruckkurven mit Carotis-



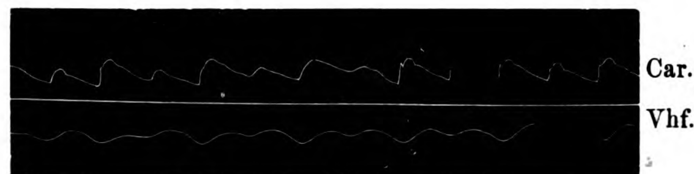
Kurve 10a.
Herzplethysmogramm.



Kurve 10b.
Oben Carotis, unten Plethysmogramm.



Kurve 11a.



Kurve 11b.

druckkurven, die beiden letzteren Herzplethysmogramme sind. Auf den Herzplethysmogrammen kommt die Tätigkeit des Vorhofs, besonders auf Kurve Xa, sehr gut zum Ausdruck, und zwar scheint mir diese Kurve ziemlich eindeutig für einen gegensinnigen Alternans von Vorhof und Ventrikel zu sprechen; denn es ist ganz sicher, daß

hier großer Vorhofseffekt und kleine Kammerzuckung einerseits, kleine Vorhofszuckung und große Kammersystole andererseits zusammen gehören. Ob wir diesen Befund nun so zu deuten haben, daß kleine Vorhofs- und große Kammerzuckung usw. primär zusammengehören oder ob die an sich immer gleich große Vorhofzuckung an der verschieden stark dilatierten Kammer nur einen verschieden großen Effekt hat (etwa entsprechend unseren oben beschriebenen Befunden bei Vagusreizung) ist unsicher. Wir suchten diese Frage durch Aufnahme von Vorhofsdruckkurven zu entscheiden, von denen auch zwei Beispiele, Kurve XIa und b, beigegeben sind. Wir sehen auf diesen Kurven den vorhofsystolischen Vorhofsdruck überall gleich groß, dagegen zeigt der vorhofdiastolische Druck tiefere Täler, die den großen Systolen entsprechen. An diesen Kurven ist also auffallend, daß der vorhofsystolische Druck überall gleich groß ist und sich ein Unterschied nur bei den vorhofsdiastolischen bemerkbar macht. Dieser etwas merkwürdige Befund erklärt sich wohl am einfachsten auf folgende Weise: die Vorhöfe werden durch das Gift ebenso geschädigt wie die Ventrikel, so daß sie in demselben Alternans schlagen wie die Ventrikel; durch die allgemeine Herznoxe sind sie in stark überdehntem Zustand, weshalb sie durch ihre Kontraktion eine nur geringe Druckzunahme zustande bringen; entleeren sie sich aber nach einer kräftigeren Systole vollständiger, so resultiert eine bedeutendere Erschlaffung, die sich durch die tieferen Druckminima kundgibt. Es spricht also diese Kurve dafür, daß die Vorhöfe in einem den Ventrikeln gleichsinnigen Alternansrhythmus schlagen, wodurch die von uns gesuchten »sekundären« Erscheinungen am Vorhof verdeckt werden. — Alles in allem müssen wir sagen, daß unsere Alternansversuche insofern nicht eindeutig sind, als auf den gewonnenen Kurven — wie es scheint — zwei verschiedene, sich wohl zum Teil entgegenwirkende Einflüsse geltend machen: 1. der supponierte Vorhofsalternans und 2. die durch die Stauung bewirkte Vermehrung der Vorhofstätigkeit; dennoch glaubten wir auch diese noch nicht ganz geklärten Kurven mitteilen zu sollen, da sie einen Weg zeigen, auf dem das Verhalten der Vorhöfe beim Pulsus alternans durch weitere, ausgedehntere Spezialuntersuchungen studiert werden kann.

Fassen wir das Resultat unserer Untersuchungen noch einmal zusammen, so können wir sagen:

Die verstärkte Vorhofsaktion, die fast allgemein als Substrat des Galopprhythmus angesehen wird, tritt ein, »wenn ein Mißverhältnis besteht zwischen der Leistungsfähigkeit des Herzens und der von ihm verlangten Arbeit«; dies ist der Fall

a) bei Herzmuskelschädigungen ($MgSO_4$!);
b) bei Erhöhung des Blutdrucks (Aortenkompression, Adrenalin!)
c) bei Reizung des Herz-Hemmungsnerven;
d) bei der kompensatorischen Pause nach Extrasystolen.

Zurückzuführen ist diese verstärkte Vorhofsaktion auf die einen Kontraktionsreiz abgebende Überdehnung der Wand infolge der Überfüllung der Vorhöfe.

Auch beim Pulsus alternans haben wir zweifellos eine verstärkte Vorhofsaktion anzunehmen; doch ist zu beachten, daß wir höchstwahrscheinlich bei der Analyse der Kurven zwei sich entgegenarbeitende Faktoren auseinander halten müssen

a) die primäre, der Kammerschädigung gewissermaßen koordinierte Vorhofsschädigung, sich äußernd als »Vorhofsalternans« und

b) die sekundäre, durch Überstauung bedingte Verstärkung der Vorhofskontraktionen.

Die genauere Erforschung des gegenseitigen Verhaltens dieser beiden Kräfte und ihrer Resultante muß weiteren Alternansstudien vorbehalten bleiben.

Während der Drucklegung dieser Arbeit wurde ich noch auf eine Arbeit von Rothberger und Winterberg (Pflügers Arch. Bd. 146, S. 421) aufmerksam, in der sich die Notiz befindet, daß nach $MgSO_4$ die Vorhöfe gelähmt seien und die Kammern in ventrikulärer Automatie schlügen. Ich möchte hierzu bemerken, daß auch wir bei unseren Versuchen mit $MgSO_4$ eine langsame Schlagfolge der Ventrikel beobachten, im Gegensatz zu Rothberger und Winterberg aber eine verstärkte Aktion der Vorhöfe. Wie man diese beiden Befunde zusammenreimen soll, ist mir nicht ganz klar; vielleicht ist es aber so, daß sich die Vorhöfe infolge ihrer vermehrten Arbeitsleistung derart abarbeiten, daß sie schließlich gelähmt werden?

Literatur.

1. Krehl, Pathol. Physiol. 1910. — 2. Müller, Fr. v., Über den Galopprhythmus. Münchn. med. Wochenschr. 1906, 17. — 3. Sansom, Mitralstenosis, British med. Journ. 1898, I. — 4. Brauer, Untersuchungen am Herzen, Kongr. f. innere Med. 1904. — 5. Ebstein, E., Die Diastole des Herzens. Inaug.-Diss. Heidelbg. 1904. — 6. Müller, Fr., Disk. zu Brauers Vortrag, Kongr. f. innere Med. 1904. 7. Gerhardt, D., Herzklappenfehler. — 8. Derselbe, Kongr. f. innere Med. 1906. — 9. Derselbe, Die Unregelmäßigkeiten d. Herzschlags, Erg. d. inneren Med. u. Kinderheilkunde Bd. II. — 10. Nicolai, Der Elektrokardiograph als Hilfsmittel f. d. Diagnostik d. prakt. Arztes, Deutsche med. Wochenschr. 1912. 4 u. 5. — 11. Strubell, Über die Klinik des Elektrokardiogramms, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 21. — 12. Hoffmann, Aug., Zur Deutung d. Elektro-

kardiogramms, Arch. f. d. gesamte Physiol. Bd. 133, 1910. — 13. Henderson, zit. nach Tigerstedt, Lehrb. d. Physiol. Bd. I, 1910. — 14. Hirschfelder, A. D., The volume curve of the ventricles in experimental mitral-stenosis, and its relation to the physical signs. The John Hopkins Hospital Bulletins, Vol. XIX, Nr. 212. — 15. Tigerstedt, Lehrb. d. Physiol. 1910. — 16. Nagel, Handb. d. Physiol. — 17. Hering, Die Unregelmäßigkeiten d. Herzens. Kongr. f. innere Med. 1906. — 18. Wenckebach, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 44. — 19. Derselbe, ebenda Bd. 36. — 20. Derselbe, ebenda Bd. 37. — 21. Magnus-Alsleben, Über den Herzalternans, Zeitschr. f. experiment. Pathol. u. Ther. 1911, Bd. 9. — 22. Derselbe, Ein Fall von Herzalternans, Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. 1913. — 23. Adler, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm. 1907, Bd. 56. — 24. Starkenstein, Zeitschr. f. experiment. Pathol. u. Ther. 1907, Bd. 4. — 25. O. Frank, Die Dynamik des Herzmuskels, Zeitschr. f. Biol. XXXII. — 26. Derselbe, Isometrie u. Isotonie des Herzmuskels. Zeitschr. f. Biol. XLI. — 27. Moritz in Krehl-Marchands Handbuch.

II.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Über Jodosobenzoesäure.

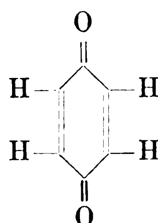
Von

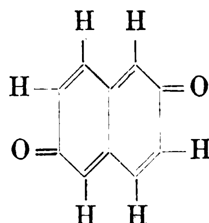
Friedrich Jahn.

Der Ausgangspunkt vorliegender Arbeit war eine Arbeit von Sieber[1]) über Entgiftung der Toxine durch Superoxyde. Darin wurde gezeigt, daß sehr große Toxinmengen sich durch CaO_2 bzw. H_2O_2 völlig entgiften lassen. Da diese Substanzen sich für die Verwendung im Tierversuch als ungeeignet erweisen, wurde nach anderen passenderen Oxydationsmitteln Umschau gehalten. In den letzten Jahren sind eine große Zahl organischer Verbindungen mit aktivem Sauerstoff dargestellt worden; ihre Zahl dürfte 100 schon weit überschreiten. Von diesen sind einige bereits zu biologischen und therapeutischen Versuchen herangezogen worden. So das Äthylhydroperoxyd von Batelli und Stern bei der Untersuchung der Peroxydasen der Tiergewebe[2]), ferner das Benzoyl-Azetylperoxyd als wirksames Darmantiseptikum von Freer[3]). Letzterer[4]) zeigt bereits, daß die symmetrischen, beiderseits substituierten organischen Peroxyde Bakterien gegenüber unwirksam sind, daß die unsymmetrischen beiderseits substituierten Peroxyde durch Verseifung wirksam werden und daß die nur einseitig substituierten Peroxyde außerordentlich intensiv selbst auf Sporen in kürzester Zeit abtötend und auch auf Toxine zerstörend wirken, ohne per os selbst in größeren Mengen giftig zu sein. Die letzten Beispiele zeigen bereits den großen Einfluß, den Substituenten auf die Aktivität des Sauerstoffs haben, und es erscheint daher nicht aussichtslos, Verbindungen zu finden, die in bestimmter

1) Hoppe-Seyler 32, 1901, S. 573.
2) Biochem. Zeitschr. XIII, 1908, S. 44.
3) Ref. im Biochem. Zentralbl. Bd. 1, 1903, 1077.
4) Ref. im Biochem. Zentralbl. Bd. 2, 1904, 1322.

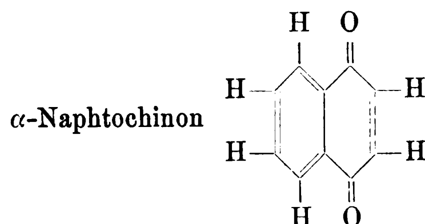
Richtung auswählend oxydieren. Damit ist chemotherapeutischen Bestrebungen der Weg geebnet. Es überschreitet den Rahmen dieser Arbeit, die physikalischen und chemischen Möglichkeiten eingehend zu erörtern und vor allem auch die Fälle spezifischer Oxydationen zu besprechen. Nur ein Beispiel beleuchte die große Bedeutung der Konstitution für das Oxydationsvermögen.

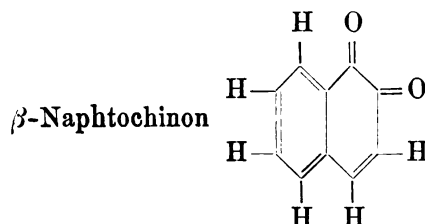




Benzochinon und amphi-isomeres Naphtochinon

oxydieren sofort in der Kälte verdünnte Jodwasserstofflösung, oxydieren schwefelige Säure und bläuen Ferro-Ferrocyanwasserstoff.

α-Naphtochinon  zeigt diese Eigenschaften nicht.

β-Naphtochinon  oxydiert Ferro-Ferrocyanwasserstoff und schwefelige Säure, aber nicht verdünnte Jodwasserstofflösung.

Es erschien mir von Interesse, die pharmakologischen Wirkungen derartiger Substanzen mit organisch gebundenem Sauerstoff zu untersuchen. Herr Geheimrat Boehm, dem ich diese Ansichten vortrug, gestattete mir, in seinem Institut mich derartigen Studien zu widmen. Ich möchte ihm bei dieser Gelegenheit für das überaus freundliche Entgegenkommen und das rege Interesse, das er meiner Arbeit entgegenbrachte, meinen herzlichsten Dank aussprechen. Herrn Dr. Gros, der mir in freundschaftlichster Weise mit Rat und Tat zur Seite stand, bin ich ebenfalls zu großer Dankesschuld verpflichtet.

Für die Untersuchung hatte ich die Terephthaldipersäure[1]) gewählt. Doch gelang ihre Darstellung nur in äußerst geringer Ausbeute. Ich wandte mich deshalb einem Präparat zu, über das schon einige Erfahrungen vorlagen, der o-Jodosobenzoesäure. Die ersten Mitteilungen hierüber stammen von R. Heinz[2]). Nach seinen Angaben soll das Präparat für Tierversuche infolge seiner stark reizenden Eigenschaften nicht anwendbar sein. Er hat es deshalb nur per os in Emulsion gegeben. Durch gleichzeitige subkutane Gaben von Jodnatrium erhielt er die Wirkung naszierenden Jods im Organismus, so daß wir über die reine Wirkung der Jodosobenzoesäure von ihm wenig erfahren. Er fand, daß es im Bindehautsack reizend wirkt, und daß eine Emulsion in 0,9%iger NaCl-Lösung intraperitoneal Blutungen und Trübungen der Serosa erzeugt. Nach seiner Ansicht wird die Säure nach der Resorption vom Magen aus im Organismus zerlegt unter Abspaltung von Jod, das dann als Jodalkali ausgeschieden wird. Eingehendere Untersuchungen stammen von Loevenhart und Grove[3]), die von ähnlichen Gesichtspunkten wie Verfasser ausgingen. Sie prüften vergleichend Jodbenzoesäure, Jodosobenzoesäure und Jodoxybenzoesäure (nach deutscher Nomenklatur Jodobenzoesäure) nebeneinander. In ihrer Arbeit findet sich auch die chemische Literatur zitert. Ich beschränke mich hier auf ihre Angaben über Jodbenzoesäure und Jodosobenzoesäure, da ich selbst mit Jodobenzoesäure keine Untersuchungen angestellt habe. — Im Auge reizt Jodbenzoesäure als freie Säure mehr als Jodosobenzoesäure. Das Natriumsalz beider Säuren $\left(\frac{n}{26}\text{-Lösung}\right)$ reizt beim Einträufeln nicht. Subkutan und intraperitoneal hat Jodosobenzoesäure gegenüber Jodbenzoesäure als Natriumsalz in $\frac{n}{30} - \frac{n}{100}$-Lösung starke Reizwirkung. — Jodosobenzoesäure ist imstande, Hämoglobin zu Oxyhämoglobin zu oxydieren unter Reduktion zu Jodbenzoesäure; ferner vermag sie bei Gegenwart der Blutperoxydase Phenolphthalin in Phenolphthalein zu oxydieren, was ich durch eigene Versuche bestätigen kann. Intravenös verursacht Jodosobenzoesäure eine geringe Abnahme der Erythrocyten und des Hämoglobins und eine mäßige Leukocytose. Auf den Blutdruck wirkt sie stark depressiv im Gegensatz zur Jodbenzoesäure, die pressiv wirkt. Die Atmung wird durch Jodbenzoesäure

1) B. B. 34, 1901, S. 766.

2) Virchows Arch. Bd. 155, 1899, S. 44.

3) The Journal of Pharmakol. and Experiment. Therapeutics. Vol. III, 1911/12, p. 101 ff.

nicht alteriert. Jodosobenzoesäure ruft einen apnöartigen Zustand bis zu drei Minuten Dauer hervor. — In einer folgenden Arbeit untersuchen die Autoren die gleichzeitige Wirkung von Blausäure und Jodosobenzoesäure und finden einen vollständigen Antagonismus, den sie als einen pharmakologischen, nicht chemischen, betrachten. — Arkin[1]) untersucht die bakterizide Wirkung der Jodbenzoesäure, Jodosobenzoesäure und Jodobenzoesäure. Er findet: Jodosobenzoesäure tötet Typhusbazillen in $\frac{n}{1000}$-Lösung ab, Bakterium Coli in einer Konzentration zwischen $\frac{n}{300}-\frac{n}{1000}$, Staphylokokkus aureus in $\frac{n}{1000}$, Bazillus Pyocyaneus zwischen $\frac{n}{300}-\frac{n}{1000}$. Jodbenzoesäure tötet Bakt. Typhi in $\frac{n}{100}$-Lösung nicht ab. Die Gegenwart von 83,3 % Blutserum oder 4 $^1/_6$ %, Gelatine vermindert die bakterizide Kraft nicht. — Eine sehr interessante Arbeit teilen Amberg und Knox[2]) mit über die Beeinflussung allergischer Reaktionen entzündlichen Charakters durch Jodoxybenzoesäure. Auf die Immunitätsverhältnisse des Organismus scheint die Substanz einen sehr tiefgehenden, günstigen Einfluß zu haben; doch müssen wir uns versagen, hier näher darauf einzugehen, da Jodoxybenzoesäure nicht in den Bereich unserer Untersuchung fällt. — In der Literatur finden sich noch Mitteilungen über die Wirkung des Jodosobenzols und des Jodobenzols[3]). Eine nähere Beschreibung dieser Verbindungen überschreitet indes den Rahmen dieser Arbeit.

Einige für das Verständnis der folgenden Untersuchungen wichtige Angaben über die chemischen Eigenschaften der untersuchten Verbindungen seien hier angegeben. Benutzt wurde o-Jodosobenzoesäure Merck, o-Jodosobenzoesäure Höchst, die mir in größerer Quantität in liberaler Weise von den Höchster Farbwerken zur Verfügung gestellt wurde, und Jodbenzoesäure Kahlbaum. Das Mercksche Präparat ist ein fast weißes Pulver und löst sich farblos in Alkalien. Jodosobenzoesäure Höchst, ebenfalls ein weißes Pulver, löst sich mit stark gelber Farbe und Jodbenzoesäure mit braungelber Farbe. Die Jodbenzoesäure bildet neutrale Salze. Die Jodosobenzoesäure ist eine sehr schwache Säure.

---

1) The Journal of Pharmakol. and Experiment. Therapeutics. Vol. III, 1911/12, p. 145.

2) Ebenda S. 223 u. Journ. of Amer. Assoz. 1912 (referiert: Deutsch. med. Wochenschr. 1912, S. 2326).

3) Fränkel, Arzneimittelsynthese 1912, S. 598 und Zentralbl. f. Biochem. Bd. 10, 1910, S. 1033.

Ihre Salze werden durch CO_2 zersetzt. Die Lösungen reagieren infolgedessen stark alkalisch. Der Jodgehalt beträgt 48,08%. Der Gehalt an aktivem Sauerstoff wurde jodometrisch bestimmt, und zwar durch Eingießen einer bestimmten in Alkali gelösten Menge Jodosobenzoesäure in eine mit überschüssiger Schwefelsäure versetzte Jodkaliumlösung. Die Säure fällt dadurch sehr fein aus, und es wird aller Sauerstoff verbraucht. Das freigemachte Jod wird mit Thiosulfat titriert. Das Mercksche Präparat hatte einen Gehalt an aktivem Sauerstoff von 6,055% gegenüber dem berechneten Werte von 6,06. Das Höchster Präparat war 5,91%ig. Die Haltbarkeit einer etwa 1%igen Lösung ist sehr gut. Am 4. November 1912 betrug der Titer einer Lösung 0,996%, am 17. Januar 1913 0,991%, am 23. Juni 1913 1,017% (möglicherweise infolge geringer Verdunstung?). — Zum Nachweis dient essigsaure Jodkaliumstärkelösung (aber selbst in Jodkalium-Natrium-Bikarbonatlösung wird Jod freigemacht), ferner Methylviolettleukobase unter Zusatz eines Tropfens stark verdünnter $CuSO_4$ oder $PtCl_4$ Lösung und Erhitzen im Wasserbad. Durch das $CuSO_4$ oder $PtCl_4$ wird die Oxydation der Leukobase außerordentlich beschleunigt. Die Verdünnung der beiden Katalysatoren, die selbst Oxydationsmittel sind, muß so stark sein, daß sie beim Erhitzen mit Leukobase allein erst sehr spät eine geringe Violettfärbung bewirken. Die Reaktion ist noch empfindlich in Verdünnung von 1:1000000, wie die Jodkaliumstärkereaktion. Durch Gegenwart von Eiweiß oder Harn werden beide Reaktionen beträchtlich unempfindlicher. Die Methylviolettleukobasenreaktion wurde von 25 untersuchten Farbreaktionen als einzige geeignete befunden. Man stellt am besten die Leukobase immer frisch dar durch Reduktion von Methylviolett mit Zink in essigsaurer Lösung in der Kälte. In der Wärme wird die Leukobase bei der Reduktion zerstört. — Jodbenzoesäure gibt die Reaktion natürlich nicht. — Später wurde mit gleichem Erfolg die von Adler[1]) angegebene Malachitgrünleukobase benutzt.

Versuche über die Entgiftung von Abrin.

Auf Grund der zitierten Versuche von Sieber wurde versucht, Abrin durch Jodosobenzoesäure zu entgiften.

Jodosobenzoesäure wurde in einer bestimmten Menge titrierter Sodalösung in der Hitze gelöst, dann, ohne zu filtrieren, abkühlen lassen und die Lösung so weit verdünnt, daß sie 1,632% Soda enthielt. Von ungelöster Jodosobenzoesäure wurde abfiltriert. Ein bestimmtes Volum dieser Lösung wurde mit nach Kobert[2]) dargestelltem in 0,9%iger Kochsalzlösung gelöstem Abrin versetzt und im Brutschrank verschieden lange Zeit stehen lassen. Als Kontrolle, um die eventuelle Wirkung der OH-Ionen auf das Abrin auszuschließen, diente ein Versuch mit 1,632%iger Natriumkarbonatlösung ohne Jodosobenzoesäure. Nach der Herausnahme aus dem

1) Hoppe-Seyler 41, 1904, S. 59.

2) Kobert, Beiträge zur Kenntnis der vegetabilischen Hämagglutinine, Berlin 1913.

Brutschrank wurden die Lösungen mit dem der angewandten Sodalösung gleichen Volumen, 1,123 %iger Salzsäure versetzt. Dadurch wurde erreicht, daß die Jodosobenzoesäure ausfiel und abfiltriert werden konnte, und daß die gesamte Flüssigkeit in 0,9 %ige Kochsalzlösung verwandelt wurde.

Ein bestimmter Teil des Filtrates wurde mit 5 %iger Kaninchenblutkörperchenaufschwemmung versetzt und die Zeit der eingetretenen Agglutination notiert. Auf diese Weise konnte man mit ziemlich starker Jodosobenzoesäurelösung arbeiten. Der titrimetrisch bestimmte Gehalt betrug 3,196 % Jodosobenzoesäure. Kontrollen ergaben, daß mit diesem Verfahren eine für die Blutkörperchen isotonische Lösung erreicht wurde, die nach Zusatz von Abrinlösung gut agglutinierte. Hämolyse trat erst nach mehr als 1stündigem Stehen ein, und nach 10—12stündigem Stehen Methämoglobinbildung, wahrscheinlich bedingt durch geringe Mengen gelöster Jodosobenzoesäure. Wenn man mit stark agglutinierenden Abrinlösungen arbeitet, spielt die eintretende Hämolyse keine Rolle. — Die Resultate waren völlig negativ. Selbst nach 24 Stunden war keine Verlängerung der Agglutinationszeit festzustellen. Freilich muß bemerkt werden, daß Abrin gerade zu den resistentesten Toxinen gehört, und daß die Verhältnisse bei anderen Toxinen möglicherweise günstiger liegen.

Bakteriologische Versuche.

Zu den Versuchen diente Bakterium Coli. Je 8 ccm sterile Bouillon wurde mit 1 ccm Jodosobenzoesäurelösung, gelöst in Natriumkarbonat, vermischt und dann 1 ccm 20fach verdünnte, 24 Stunden alte Kultur zugegeben. Die Konzentration der Jodosobenzoesäure wurde so gewählt, daß sie in 10 ccm geimpfter Bouillon 1:500 (0,2 %), 1:1000 (0,1 %) usw. betrug. Die Röhrchen wurden im Brutschrank 5 Tage unter Beobachtung gehalten. Die schwächste, das Wachstum eben noch hemmende Konzentration ist 1:10000, allerdings nicht ausnahmslos. Zuweilen trat auch bei dieser Konzentration nach einigen Tagen noch Trübung auf. Kontrollen mit Natriumkarbonat $\frac{1}{500}$ gaben stets nach 24 Stunden sehr starke Trübung. Jodbenzoesäure wirkt in der Konzentration $\frac{1}{100}$ noch nicht hemmend auf das Wachstum. — In der Annahme, daß vielleicht in den Versuchen mit schwächeren Konzentrationen als 1:10000 die Menge der Jodosobenzoesäure gegenüber der Bakterienmenge zu gering sei, wurden Versuche mit fallender Bakterienmenge bei einer Konzentration der Jo-

dosobenzoesäure von $\frac{1}{20\,000}$ unternommen. Aber auch hier, selbst bei Anwendung von Bakterienmengen, die ein $\frac{1}{200}$stel der Bakterienmenge betrugen, die in einer Konzentration von 1 : 1000 Jodosobenzoesäure keine Trübung mehr erzeugt, trat nach 24 Stunden starke Trübung ein. Die Konzentration 1 : 10000 scheint also tatsächlich die Grenzkonzentration für die Wachstumshemmung zu sein.

Die Frage: Ist die Wirkung der Jodosobenzoesäure eine bakterizide oder nur sterilisierende, wurde bereits von Arkin[1]) aufgeworfen. Er suchte sie dadurch zu entscheiden, daß er 24 Stunden nach Zugabe der Bakterien zu der Jodosobenzoesäure auf sterile Bouillon überimpfte und diese auf Bakterienwachstum prüfte. Nach seinen Angaben wurde Bakterium Coli in $\frac{n}{1000}$ Jodosobenzoesäure in 24 Stunden abgetötet. Den Einwand, daß mit der Übertragung der Bakterien auch gleichzeitig Jodosobenzoesäure übertragen würde und weiter ihre Wirkung ausübe, suchte er mit dem Hinweise zu entkräften, daß Jodosobenzoesäure selbst in viel höherer als in der durch die Übertragung zustande gekommenen Konzentration keine Wirkung mehr auf das Wachstum der Bakterien habe. Es besteht indes doch das Bedenken, daß diese Versuchsanordnung geeignet sei, diese Frage eindeutig zu entscheiden, besonders in Hinsicht auf die Versuche von Geppert[2]) und Croner und Naumann[3]) über die Desinfektionswirkung von Sublimat. Es ist nicht undenkbar, daß die Jodosobenzoesäure analog wie Sublimat chemisch oder physikalisch an die Bakterien gebunden wird und bei Übertragung in Bouillon nicht ohne weiteres durch Diffusion wieder abgegeben wird. Gegen Sublimat besteht allerdings insofern ein Unterschied, als die Jodosobenzoesäure während ihrer Wirkung auf die Bakterien durch Reduktion entgiftet wird und dadurch ein längere Zeit dauernder Einfluß auf die Bakterien nach der Übertragung in Bouillon nicht wahrscheinlich erscheint. Immerhin müßte man für einwandfreie Versuche, die mit den Bakterien etwa übertragene Jodosobenzoesäure durch ein für die Bakterien unschädliches Reduktionsmittel beseitigen, analog wie bei den Sublimatversuchen. Ich bin dieser Frage experimentell nicht näher nachgegangen, sondern habe noch die für chemo-

1) a. a. O.
2) Deutsch. med. Wochenschr. 1891, S. 1065.
3) Ebenda, 1911, S. 1784.

therapeutische Bestrebungen wichtige Frage zu beantworten gesucht, innerhalb welcher Zeit nach Beginn der Wirkung der Jodosobenzoesäure beim Überimpfen auf Agar (ohne Entfernung der mitübertragenen Jodosobensoesäure) ein Wachstum der Bakterien verhindert würde.

Zu diesem Zwecke wurde von einem Röhrchen mit der Konzentration 1:500 Jodosobenzoesäure nach verschiedenen Zeiten eine Öse auf Agar geimpft und damit Platten gegossen. Selbst nach 60 Minuten Wirkungsdauer war eine deutliche Verringerung der nach 24 Stunden gewachsenen Kolonien nicht zu erkennen. Die Versuche über mehr als 60 Minuten Wirkungsdauer auszudehnen, erschien in chemotherapeutischer Hinsicht zwecklos. Auch Zusatz von Platinchlorid in einer Konzentration im Röhrchen von 0,001% beschleunigte die Wirkung nicht (Kontrollen mit Platinchlorid allein in 0,01%iger Lösung wirkten nicht hemmend auf das Wachstum). Eine Beschleunigung hätte man erwarten können, da ja Platinchlorid die Oxydation der Methylviolettleukobase durch Jodosobenzoesäure stark beschleunigt. Es ist natürlich nicht ausgeschlossen, daß bei längerer Ausdehnung der Versuche sich doch ein Einfluß zeigt. — Versuche, die Bakterien an stärkere Konzentrationen als 1:10000 zu gewöhnen, waren trotz lange fortgesetzter Versuche erfolglos.

Wirkung der o-Jodosobenzoesäure auf den Frosch (Rana esculenta).

Die Untersuchung geschah in der Weise, daß steigende Mengen o-Jodosobenzoesäure, berechnet auf 100 g Tier, Fröschen in den Bauchlymphsack injiziert wurden. Die Konzentration der Lösung schwankte von 0,1—2% o-Jodosobenzoesäure, gelöst in 0,1—2%iger Natriumkarbonatlösung. Alle Tiere erhielten möglichst das gleiche Flüssigkeitsvolum injiziert, was sich je nach dem Gewicht des Tieres durch entsprechende Wahl der Konzentration leicht erreichen ließ. Es schwankte zwischen 0,5—0,8 ccm. Vorweg sei bemerkt, daß sich ein Einfluß der Konzentration innerhalb der angegebenen Grenzen bei gleichen absoluten Mengen o-Jodosobenzoesäure auf 100 g Tier weder auf die Art noch auf die Geschwindigkeit des Auftretens der Symptome erkennen ließ. Die Erscheinungen, die am schärfsten bei der eben tödlichen Dosis zu beobachten sind, beginnen damit, daß während der Injektion die Tiere lebhafte Abwehrbewegungen machen, wahrscheinlich bedingt durch lokale Reizung, in Übereinstimmung mit den erwähnten Befunden von Loevenhart bei der subkutanen

Injektion. In das Glas gesetzt, springen die Frösche während der nächsten 5 Minuten lebhaft empor. Dabei fällt auf, daß das Springen häufig recht ungeschickt geschieht. Die Tiere fallen oft auf den Rücken und drehen sich nur langsam wieder um. Ferner machen sie fast regelmäßig mit dem Kopfe merkwürdige hin- und herpendelnde, bohrende Bewegungen. Allmählich werden sie ruhiger und sitzen schließlich regungslos im Glas. Nach 15—20 Minuten machen sie beim Herausnehmen nur noch schwache Abwehrbewegungen und bleiben ruhig auf dem Tisch sitzen. Erst starkes Kneifen der Zehen läßt sie träge fortspringen. Aus Rückenlage drehen sie sich langsam um; nach ungefähr 1 Stunde sind sie auch dazu nicht mehr imstande. 2—3 Stunden nach der Injektion schwindet Atmungs- und Kornealreflex; letzterer bleibt am längsten erhalten. Er läßt sich allerdings nur auslösen, wenn man zwischen die einzelnen Reize längere Erholungspausen einschaltet. Nach dem ersten Reiz sind kurz darauffolgende wirkungslos. — Als Kriterium des eingetretenen Todes wurde das Erlöschen aller Reflexe, das Fehlen eines sichtbaren Herzstoßes und Stase in den Schwimmhautgefäßen herangezogen. Der Tod tritt bei der eben tödlichen Dosis nach 3—5 Stunden, zuweilen aber auch erst nach 24 Stunden ein; bei höheren Dosen natürlich rascher, z. B. bei der enormen Dosis von 380 mg auf 100 g Tier nach $^3/_4$ Stunde. Die tödliche Dosis liegt ziemlich scharf bei 15—17 mg o-Jodosobenzoesäure auf 100 g Tier. Die unterste Dosis, bei der eben geringe Symptome auftreten, scheint 5 mg zu sein. Doch rufen zuweilen selbst 10 mg keine Wirkung hervor. Die Unterschiede gegenüber der tödlichen Dosis sind nur quantitativer, nicht qualitativer Art. Die Tiere reagieren träger auf Reize und drehen sich nur langsam oder nach längerer Zeit aus Rückenlage um, um allmählich wieder lebhafter zu werden. Nach längstens 24 Stunden erscheinen sie wieder normal. Übertödliche Dosen ergeben das gleiche Bild wie die Dosis letalis, nur treten die Erscheinungen rascher ein.

Die Sektion der verendeten Tiere ergab folgendes: Die Extremitäten sind an den Rumpf angezogen und zeigen eine leicht lösbare Kontraktur, besonders auffällig ist dies bei übertödlichen Dosen. Einige Tiere sind auffällig zusammengekrümmt, so daß der Rücken einen starken Buckel bildet. An der Injektionsstelle ist meist nichts zu sehen, nur einige Male fanden sich stecknadelkopf- bis erbsengroße Suggillate in der Gegend des Sternum, wohl infolge Verletzung durch die Injektionsnadel. Im Bauchlymphsack finden sich 1—2 ccm einer schwach rötlich gefärbten Flüssigkeit. Die Venen sind stark mit Blut gefüllt.

Die Flüssigkeit gab nur in einem Fall, 380 mg o-Jodosobenzoesäure auf 100 g Tier, mit essigsaurer Jodkaliumstärkelösung Blau-

violettfärbung, ohne daß damit bewiesen wäre, daß in den negativen Fällen alle Jodosobenzoesäure resorbiert ist, da, wie früher auseinandergesetzt, Gegenwart von Eiweiß (Blut) sowohl die Methylviolettleukobasen — wie die Jodstärkereaktion in ihrer Empfindlichkeit stark herabsetzen. Das Herz zeigt ohne Regel systolischen oder diastolischen Stillstand des Ventrikels, während der Vorhof manchmal noch pulsierte. Der Ventrikel zeigte sich in einigen Fällen für mechanische oder starke faradische Reize noch erregbar. Reizung des Vorhofes führte aber niemals zur Ventrikelkontraktion. Das Herzblut erschien mikroskopisch normal. An anderen Organen zeigten sich keine auffälligen Veränderungen. Die direkte mechanische und faradische Reizbarkeit des Muskels ist erhalten, ebenso die faradische Reizung vom Nerven aus, vorausgesetzt, daß die Sektion bald nach dem Tode stattfindet.

Die Symptome und der Sektionsbefund sprechen dafür, daß als Todesursache Herzvergiftung oder Lähmung des zentralen Nervensystems in Betracht zu ziehen sind. An verschiedenen Tieren wurde nach einigen Tagen nach Abklingen aller Erscheinungen eine neue Injektion vorgenommen, ohne daß dadurch eine Erniedrigung der Dosis letalis eintrat. Ein theoretisches Bedenken erhob sich gegen eine wiederholte Injektion. Wie später genauer erläutert wird, hatte Heinz bei oraler Zufuhr von o-Jodosobenzoesäure bei Kaninchen beobachtet, daß der Harn Reaktion auf Jod-Ion gab. Da ich zur Zeit der Vornahme der Froschversuche über die Ursache dieser Erscheinung noch im unklaren war und mit Heinz annahm, daß das Jod aus der Jodosobenzoesäure, beziehentlich aus der aus ihr durch Reduktion im Organismus entstehenden o-Jodbenzoesäure im Organismus abgespalten und als Jodalkali ausgeschieden würde, so schien die Möglichkeit vorhanden, daß bei einer neuen Injektion von o-Jodosobenzoesäure diese mit dem im Organismus etwa noch vorhandenen Jodalkali reagierte. Denn wie erwähnt, macht o-Jodosobenzoesäure selbst in Natriumbikarbonatlösung aus Jodakali Jod frei. Es wäre also einerseits Jod in statu nascendi im Organismus zur Wirkung gekommen und andererseits eine äquivalente Menge Sauerstoff aus der Jodosobenzoesäure verbraucht worden, wodurch diese in die bei den angewendeten Mengen unwirksame Jodbenzoesäure übergeführt worden wäre. Indessen erwies sich dieses Bedenken als nicht stichhaltig; denn das Wasser, in dem sich die Frösche befanden, enthielt, wie mehrere Versuche mit den von verschiedenen Fröschen stammenden, auf dem Wasserbad eingeengten Wässern ergaben, kein Jodalkali.

Zur Kontrolle für alle Versuche, um eine etwaige Wirkung der OH-Ionen auszuschließen, wurde einigen Tieren 2 ccm 0,8 %ige Natronlauge injiziert. Die Frösche zeigten keinerlei Symptome und blieben meist leben. In einigen Fällen wurde nach mehreren Tagen die Bauchhaut nekrotisch, und danach erfolgte der Exitus. Der größte Teil dieser Versuche wurde mit o-Jodosobenzoesäure-Merck ausgeführt. Versuche mit o-Jodosobenzoesäure-Höchst ergaben dasselbe Resultat.

Vergleich mit der Wirkung der o-Jodbenzoesäure.

Injiziert wurden 2—5 %ige neutrale Lösungen, ansteigend von 30—200 mg Jodbenzoesäure auf 100 g Tier. Symptome zeigten sich erst bei 175 mg, in einem Falle auch schon bei 100 mg. Sie bestehen in einer tiefen Narkose. Diese tritt nach 3—5 Stunden ein und ist nach 24 Stunden vorüber. Die Frösche erscheinen völlig leblos, die Extremitäten sind auffallend schlaff; nur der immer deutlich zu sehende Herzschlag verrät das Fortbestehen des Lebens. Die tödliche Dosis liegt bei ungefähr 200 mg pro 100 g Tier, doch überleben einige Tiere auch diese enorme Menge. Man kann also die o-Jodbenzoesäure als fast ungiftig gegenüber der o-Jodosobenzosäure bezeichnen: liegt doch die tödliche Dosis über das Zehnfache höher.

Prüfung der o-Jodosobenzoesäure an überlebenden Organen.

Zur näheren Analyse der Giftwirkung wurden Versuche am überlebenden Froschherzen, am Muskel und am Nerv-Muskelpräparat vorgenommen.

a) Versuche am überlebenden Froschherzen.

Die Methodik war die von Straub angegebene, im hiesigen Institut übliche. Da Lösungen von jodosobenzoesaurem Natrium infolge der sehr geringen Ionisation der Jodosobonzoesäure und der daraus resultierenden fast völligen hydrolytischen Spaltung stets alkalisch reagieren, andererseits aber überlebende Organe gegen allzu hohe OH-Ionenkonzentrationen höchst empfindlich sein können, so war die Höchstkonzentration der anzuwendenden Lösungen an Jodosobenzoesäure bestimmt durch deren Löslichkeit in den bekannten für Kaltblüter isotonischen physiologischen Salzlösungen. Gewählt wurde Ringerlösung mit 1 ‰ Natriumbikarbonat, da diese am meisten OH-Ionen enthält und deshalb mehr Jodosobenzoesäure löst als andere Flüssigkeiten. Hergestellt wurden die Lösungen durch häufiges Schütteln fester

Jodosobenzoesäure mit der erwähnten Ringerlösung bei Zimmertemperatur. Nach etwa 6 Stunden waren die Lösungen größtenteils gesättigt; ihr Gehalt an Jodosobenzoesäure nahm auch bei tagelangem Stehen nicht mehr wesentlich zu. Sie wurden vor dem Gebrauch filtriert und der Gehalt an Jodosobenzoesäure jodometrisch bestimmt. Der Prozentgehalt schwankte zwischen 0,023—0,033 % Jodosobenzoesäure. Durch Verdünnung mit Ringerscher Lösung wurden die gewünschten Konzentrationen hergestellt. Die Reaktion der Lösung war gegen Rosolsäure ebenso stark alkalisch wie die der Ringerschen Lösung allein. Die Versuche begannen mit 0,03 %igen Lösungen.

Die Giftwirkung setzt ziemlich rasch ein. Sie äußert sich in einem Kleinerwerden der Amplitüde bei relativ geringer Abnahme der Pulsfrequenz. So sank, um ein Beispiel zu nennen, die Amplitüde von 32 mm ununterbrochen im Verlauf von 25 Minuten bis auf 2 mm bei gleichbleibender Frequenz von 36 Schlägen, nach 65 Minuten bis auf 1 mm bei Frequenz 30. In anderen Fällen war die Frequenzabnahme etwas stärker, z. B. von 23—16 innerhalb 30 Minuten, meist war sie jedoch geringer. Nach durchschnittlich 45 bis 60 Minuten stand der Ventrikel still, während die Vorhöfe stundenlang weiterschlugen und durch ihre kräftigen Kontraktionen oft Ventrikelkontraktionen vortäuschten. In einem Falle schlugen sie noch nach 20 Stunden. Der schließlich völlige Stillstand des Herzens erfolgte in starker Systole. Bei verschiedenen Versuchen trat bei dauernder Abnahme der Amplitüde zeitweise Periodenbildung mit Erhöhung der Pulsfrequenz auf. Lösungen mit 0,02 % ergaben dieselben Resultate, ohne daß sich eine Verzögerung der Giftwirkung erkennen ließe. Bei 0,01 %iger Lösung tritt nur eine sehr langsame Abnahme der Amplitüde ein, ohne zum Herzstillstand zu führen. Selbst nach 15 Stunden schlägt das Herz noch. Die Frequenz nimmt fast nicht ab. So sank in einem Versuch die Amplitüde innerhalb 120 Minuten von 47 auf 33 mm, die Frequenz von 22 auf 18. In weiteren 80 Minuten fiel die Amplitüde weiter bis 8 mm, die Frequenz stieg wieder bis 20. Bei noch schwächeren Konzentrationen, 0,008 %, sinkt die Amplitüde entsprechend noch langsamer und bleibt dann auf einem Wert dauernd stehen. Mit dem Sinken der Konzentration wächst die Versuchszeit zur Erkennung einer sichtbaren Wirkung dauernd an, und damit werden die Resultate unsicher. Denn schon beim normalen isolierten Herz nimmt die Amplitüde allmählich ab, so daß sich schließlich Giftwirkung und spontane Abnahme der Leistungsfähigkeit nicht mehr sicher erkennen lassen.

Andererseits kann durch die Erschöpfung das Herz giftempfindlicher werden und dadurch die für das normale Herz eben nicht mehr wirksame Konzentration für das erschöpfte Herz noch giftig erscheinen lassen. Voraussetzung ist dabei, daß bei der geringen Konzentration genügende absolute Mengen des Giftes vorhanden sind. Es ist also nicht ohne weiteres möglich, durch Verringerung der Konzentration den von O. Gros[1]) definierten »pharmakodynamischen Grenzwert« für die Jodosobenzoesäure aufzufinden. Die Prüfung der eben genannten Voraussetzung geschah zunächst chemisch durch Untersuchung der Herzflüssigkeit auf Jodosobenzoesäure in verschiedenen Zeiten nach Beginn des Versuches, und zwar bei der eben noch wirksamen Konzentration von 0,01%. Geprüft wurde gegen saure Jodkaliumstärkelösung. Eine Stunde nach Beginn des Versuches war die Reaktion bedeutend schwächer als am Anfang, und nach 2 Stunden war sie negativ. Man muß freilich den bedingten Wert der Reaktion berücksichtigen, da in der Herzflüssigkeit bei anderen Versuchen deutlich sich Eiweiß nachweisen ließ und dieses, wie erwähnt, die Reaktion beeinträchtigt. Immerhin läßt das völlige Verschwinden der Reaktion auf eine starke Abnahme an Jodosobenzoesäure und dadurch abnehmende Konzentration schließen. Die in 1 ccm (der gewöhnlich für einen Herzversuch angewendeten Flüssigkeitsmenge) 0,01%iger Jodosobenzoesäurelösung befindliche Menge Gift reicht eben nicht aus, um das Herz zu töten. Um bei gleicher Konzentration eine genügende Menge Jodosobenzoesäure dem Herzen zuzuführen, wurde daher zu der Methode der Herzspülung gegriffen. 30 ccm 0,01%ige Jodosobenzoesäure-Ringerlösung wurden zweimal durch das Herz gespült. Es wurde ihm also die zehnfache Menge der sicher tödlichen Dosis (1 ccm 0,03%ige Lösung) zur Verfügung gestellt. Es zeigte sich nun, daß diese Konzentration noch sehr wirksam war. Die Amplitüde fiel von 24 auf 1,5 mm innerhalb 43 Minuten, unter Ansteigen der Frequenz von 38 auf 46 Schläge. Das Herz erholte sich nicht wieder. Die Spülflüssigkeit gab nach Beendigung des Versuches noch starke Reaktion mit saurer Jodkaliumstärkelösung. Andere Versuche wurden mit 0,001%iger Lösung unternommen. Hier entsprach die absolute Menge = 1 ccm 0,03%iger Jodosobenzoesäurelösung. Dieselbe Flüssigkeitsmenge wurde zweimal durchgespült. Innerhalb 87 Minuten sank die Amplitüde von 26 mm auf 12, wo sie dann trotz weiterer Spülung blieb. Die Pulsfrequenz sank

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 70, 1912, S. 398, und Bd. 71, 1913, S. 364.

4 Minuten nach Beginn der Spülung von 41 auf 25 und ging nach 12 Minuten plötzlich auf 52 hinauf. Der Rhythmus wurde also verdoppelt. Das Sinken der Amplitüde ist hier wahrscheinlich also Folge der Verdoppelung des Rhythmus und nicht Giftwirkung, was ja auch aus ihrem Konstantbleiben auf 12 mm hervorgeht. Die Spülflüssigkeit gab am Ende des Versuches positive Reaktion auf Jodosobenzoesäure. Die Konzentration 0,001 % scheint also in der Nähe des pharmakodynamischen Grenzwertes zu liegen. — Die Bestimmung dieses Grenzwertes kann nach O. Gros[1]) noch in einer anderen Weise erfolgen, indem wir das Herz mit einer Jodosobenzoesäurelösung von 0,02 % vergiften bis zum Eintritt deutlicher Wirkung, dann diese Lösung aus dem Herz entfernen und sie durch eine Lösung so geringer Konzentration ersetzen, daß sich das Herz in ihr eben wieder erholt. Grundbedingung hierfür ist, daß die Vergiftung reversibel ist. Die Prüfung auf Reversibilität geschah in der Weise, daß ein Herz mit 0,02 %iger Lösung vergiftet wurde, bis nach 30 Minuten die Amplitüde von 16,5 auf 2 mm gefallen war; dann wurde die Jodosobenzoesäurelösung entfernt, mehrmals Ringerlösung in die Kanüle gefüllt und wieder entfernt und schließlich das Herz sich mit Ringerlösung überlassen. Es trat keine Erholung ein. Die Kontraktionen hörten schließlich ganz auf. Das Herz war tot. Damit ist sichergestellt, daß die Vergiftung mit Jodosobenzoesäure ein irreversibler Prozeß ist, und damit war die zweite Methode zur Prüfung des pharmakodynamischen Grenzwertes ausgeschlossen. Unter der Annahme, daß die Jodosobenzoesäure ihre Giftwirkung dem aktiven Sauerstoff verdankt, müssen wir dieses Resultat theoretisch fordern. Die Vergiftung müßte in einer Zerstörung für das Herz lebenswichtiger Zellen durch Oxydation ihren Grund haben unter Reduktion der Jodosobenzoesäure zu Jodbenzoesäure. Dieser chemische Vorgang ist unter den gegebenen Bedingungen irreversibel. Bei Konzentrationen von 0,01 %iger Jodosobenzoesäure und tiefer reicht die vorhandene Giftmenge nicht aus, um das Herz zu töten. Das Herz wird nur geschädigt, entgiftet aber durch diese Schädigung gleichzeitig die Jodosobenzoesäure unter Reduktion zu der in dieser Konzentration, wie wir bald sehen werden, ungiftigen Jodbenzoesäure. Mit dieser zu Ende gekommenen Schädigung schlägt das Herz dann lange Zeit mit gleicher Amplitüde weiter.

Der für die Jodosobenzoesäure gefundene pharmakodynamische Grenzwert kann rein chemische Ursachen haben. Oxydations- und

---

1) a. a. O. S. 365.

Reduktionsprozesse verlaufen in großen Verdünnungen sehr langsam zu Ende, ein Umstand, der sich bei maßanalytischen Arbeiten mit sehr verdünnten Flüssigkeiten unangenehm bemerkbar macht[1]). Und so kann bei der beschränkten Lebensdauer des isolierten Froschherzens die stark verdünnte Jodosobenzoesäure infolge der geringen Oxydationsgeschwindigkeit einen sichtbaren Effekt nicht zustande bringen.

Kurz zusammengefaßt ist also die Wirkung der Jodosobenzoesäure auf das isolierte Froschherz eine negativ-inotrope und, in geringerem Grade, eine negativ-chronotrope. Die Giftwirkung ist irreversibel.

Weiter oben wurde dargelegt, daß Jodosobenzoesäure Hämoglobin zu Oxyhämoglobin oxydiert unter gleichzeitiger Reduktion zu Jodbenzoesäure. Daraus ergab sich die theoretische Forderung, daß Blut eine schützende Wirkung auf das Froschherz gegenüber der Jodosobenzoesäure ausüben mußte. Der Versuch bestätigte diese Annahme. Eine 0,03 %ige Jodosobenzoesäure-Ringerlösung mit geronnenem Froschblut (nach Abgießen des Serums) versetzt und geschüttelt, zeigte eine stark verlangsamte und unvollständige Giftwirkung. Die Amplitüde fiel von 36 auf 6,5 mm nach 80 Minuten, der Puls von 31 auf 20, und von da an stieg sogar die Amplitüde wieder an bis auf 13 mm nach weiteren 100 Minuten, die Pulsfrequenz bis auf 28. Das Blut hatte also nicht nur schützend gewirkt, sondern auch noch nach Ablauf der Giftwirkung eine gewisse Erholung ermöglicht.

Vergleich mit der o-Jodbenzoesäure.

Ringerlösung mit 0,03 %iger Jodbenzoesäure, dargestellt durch Mischen entsprechender Mengen zweifachen Ringers mit neutraler jodbenzoesaurer Natriumlösung, hatte innerhalb 4 Stunden keine inotrope Wirkung, und nur eine geringe negativ-chronotrope. Die Frequenz fiel von 56 auf 48. Die Konzentration von 0,07 % bewirkte innerhalb 15 Minuten eine Steigerung der Amplitüde von 27 mm bis 35 mm, dann innerhalb weiterer 150 Minuten ein Sinken bis 21 mm, die Frequenz sank von Anfang an von 55 bis auf 41 nach 165 Minuten. 0,1 %ige Lösung wirkte im wesentlichen ebenso. 0,5 %ige Lösung bewirkte sofort ein Aufhören der normalen Frequenz. Es folgte eine langsame, bis 7 mm ansteigende Kontraktion (die Amplitüde betrug vorher 27 mm), die dann unter kleinen Oszillationen bis zur

1) Vgl. hierüber Jahn, Fr. Hoppe-Seyler Bd. 75, 1911, S. 320 ff.

Nullinie abfiel, innerhalb von 8 Minuten. Nun wurde die Jodbenzoesäure entfernt, zweimal mit Ringer gewaschen und das Herz der Erholung überlassen. Es begann sofort mit ganz kleinen Erhebungen wieder zu schlagen, die nach 21 Minuten wieder bis zur Amplitüde von 24 mm anstiegen. Ein Versuch mit 1 %iger Lösung ergab dasselbe Resultate, ja die Erholung trat sogar in 0,1 %iger Jodbenzoesäurelösung ein. Die pharmakodynamische Grenzwert liegt also bei 0,1 %. In anderen Versuchen mit 1 %iger Lösung trat keine Erholung wieder ein. Die Giftwirkung ist also im Gegensatz zur Jodosobenzoesäure reversibel. Die Toxizität ist ungefähr $\frac{1}{10}$ der Jodosobenzoesäure.

b) Versuche am Froschmuskel (Musculus gastrocnemius).

Die Muskeln wurden nach der Präparation 30 Minuten in Ringerlösung gelegt, um die durch die Präparation gesteigerte Erregbarkeit abklingen zu lassen. Danach wurden sie in die zu untersuchende Lösung gebracht. 0,03 %ige Jodosobenzoesäure-Ringerlösung bewirkte innerhalb 3 Stunden ein Sinken der direkten Erregbarkeit gegenüber dem faradischen Strom von 120—95 mm ohne initiale Erregbarkeitssteigerung. Sehr auffällig dabei war, daß der Muskel sich stark kontrahiert hatte, so daß die Zuckungen nur geringes Ausmaß hatten und an Intensität bei starken Strömen nicht zunahmen. Nach ungefähr 6 Stunden war die Erregbarkeit geschwunden, der Muskel maximal verkürzt und völlig starr. Gleichzeitig wurde er trübe und sehr fest. Die bei diesem Vorgange an der Peripherie des Muskels auftretenden Spannkräfte dokumentierten sich in einem Falle dadurch, daß der völlig frei in der Flüssigkeit liegende Muskel quere Einrisse zeigte. Möglicherweise ist der Endpunkt der Erregbarkeit infolge der Starre nicht festzustellen. Kontrollen in Ringerlösung mit dem anderen Gastrocnemius desselben Tieres ergaben ein viel langsameres Abklingen der Erregbarkeit. Der Rollenabstand betrug z. B. nach 24 Stunden noch 63 mm gegenüber 115 mm im Anfang. Dabei trat nicht die geringste Verkürzung oder Starre ein. Die am isolierten Muskel beobachteten Erscheinungen stehen in guter Übereinstimmung mit der oben beschriebenen merkwürdigen Zusammenkrümmung der Tiere nach dem Tode.

Dieser Einfluß der Jodosobenzoesäure auf den Muskel ist vielleicht als direkte elementare Wirkung der Jodosobenzoesäure auf das Muskelprotoplasma zu deuten, und zwar als eine intra vitam erfolgende Gerinnung desselben. Andererseits ist auch eine indirekte

Wirkung möglich durch Beeinflussung des Stoffwechsels des Muskels und dadurch bedingter Entstehung von Stoffwechselprodukten (organischen Säuren usw.), die Verkürzung und Starre erzeugen.

Während der Giftwirkung wird die Jodosobenzoesäure, wie beim Herzversuch schon beschrieben, ebenfalls verbraucht. Die Vergiftung ist gleichfalls irreversibel. Ein Muskel mit deutlicher Verkürzung und Abnahme der Erregbarkeit erholt sich, in Ringerlösung gebracht, nicht wieder. Versuche mit 0,01 und 0,005%iger Jodosobenzoesäurelösung ergaben mit nur geringer Verzögerung des Eintritts der Wirkung gleiche Resultate, vorausgesetzt, daß die vorhandene Menge Jodosobenzoesäure zur Vergiftung ausreichte. Dies läßt sich leicht durch öfteres Wechseln der Flüssigkeit oder einen von Anfang an großen Flüssigkeitsüberschuß erreichen.

Vergleich mit o-Jodbenzoesäure.

0,03%ige Lösung bewirkte nach 6—8 Stunden Abnahme der Erregbarkeit, ohne daß aber eine Kontraktur oder Starre eintrat. In 0,1%iger Lösung tritt diese Wirkung eher ein, aber auch hier findet man keine oder eine nur angedeutete Verkürzung. Die Vergiftung ist wie beim Herzen reversibel. Ein durch 0,3%ige Lösung nach 5 Stunden unerregbar gewordener Muskel, in Ringerlösung gebracht, beginnt nach 2½ Stunden wieder reizbar zu werden, und nach 6 Stunden spricht er auf den faradischen Strom an bei 85 mm Rollenabstand gegenüber 120 mm im Beginn. Nach 18½ Stunden seit Beginn beträgt der Rollenabstand noch 80 mm.

c) Versuche am Nerv-Muskelpräparat (Nervus ischiadicus).

Nach der Präparation lagen die Präparate 30 Minuten in Ringerlösung zum Abklingen der durch die Präparation erhöhten Reizbarkeit. Die Versuche wurden so ausgeführt, daß das Präparat in der feuchten Kammer mit dem proximalen Nervenende in der Giftlösung lag. Gegenüber dem Kontrollpräparat in Ringerlösung ließ 0,03%ige Jodosobenzoesäurelösung, der außerdem noch feste Substanz zugesetzt war, um die Konzentration gleich zu halten, keine Differenz erkennen. Dasselbe Resultate ergab Jodbenzoesäure. Diese setzte aber in 0,3%iger Lösung innerhalb 11 Stunden die Erregbarkeit bei proximaler Reizung (nicht bei distaler) auf 0 herab. Nach Ersatz der Jodbenzoesäure durch Ringerlösung stieg die Erregbarkeit innerhalb 8½ Stunden wieder auf 240 mm Abstand (gegen 270 mm im Anfang). Es zeigt sich also auch hier Reversibilität. Daß die Jodosobenzoe-

säure unwirksam ist, mag daran liegen, daß sie wahrscheinlich lipoidunlöslich ist (sie löst sich nicht in Äther) und deshalb in den Nerven nicht eindringen kann. Die Jodbenzoesäure dagegen ist ätherlöslich (sie läßt sich dadurch von der Jodosobenzoesäure trennen). Dadurch könnte sich ihre Wirkung verstehen lassen, wobei man freilich auch die 10fach höhere Konzentration bedenken muß.

Versuche am Kaninchen.

Die Zuführung der Jodosobenzoesäure geschah auf intravenösem Wege. Injektionsort war die freipräparierte Vena jugularis. Die Jodosolösung war 1%ig. Bei der Injektion zeigten einige Tiere keine Symptome. Meist setzte jedoch sofort ein starker Krampf ein mit Atemstillstand von 15 Sekunden bis 1 Minute Dauer. Bei weiterer Infusion ließ der Kampf nach[1]), und die Atmung setzte sehr langsam wieder ein. So wurden beispielsweise in den nächsten 4 Minuten nach dem Krampf zusammen nur 30 Atemzüge gezählt. Sie nahm ganz allmählich an Frequenz etwas zu, ohne jedoch normal zu werden. Sobald nun die Infusion etwas beschleunigt wurde, setzte ein neuer Krampf mit Atemstillstand ein. In mehreren Versuchen ließen sich diese Erscheinungen mit großer Sicherheit durch jede Beschleunigung der Infusion hervorrufen. Der Atemstillstand erfolgte in eben beginnender Inspirationsstellung. Zur genaueren Analyse dieser Erscheinung wurde die Atmung von der Trachea aus registriert und die Carotis an den Blutdruckapparat angeschlossen. Nachdem Atmung und Blutdruck gleichmäßig geworden waren, wurde mit der Infusion begonnen. Kaum waren einige Tropfen eingeflossen, als ein überaus heftiger Krampf mit Atemstillstand und rapider Blutdrucksenkung einsetzte und in wenigen Minuten trotz sofort eingeleiteter künstlicher Atmung und Herzmassage den Tod herbeiführte. Mehrere Versuche an anderen Kaninchen mit frisch hergestellten Lösungen ergaben dasselbe Resultat, auch mit 0,5%iger Lösung. Eine Registrierung von Blutdruck und Atmung war dadurch ausgeschlossen, im auffallenden Gegensatz zu den Resultaten Loevenharts (a. a. o. S. 116ff.). Die Sektion ergab in zwei Fällen ein negatives Resultat; in zwei anderen Fällen zeigte die Lunge mehr oder minder große hämorrhagische Herde und enthielt schaumig-seröse Flüssigkeit. Übereinstimmende

1) Ähnliche Erscheinungen beobachtete Amberg (a. a. O. S. 244) bei Infusion von Jodobenzoesäure an mit Pferdeserum vorher sensibilisierten Tieren: »a very transitory period of excitement« und »some respiratory distress of rather short duration«.

Resultate fand Loevenhart (a. a. O. S. 114/115): „a haemorrhagic condition of the lungs"; in anderen Fällen andererseits wieder „neither oedema nor congestion of the lungs was found at autopsy". Ähnliche Befunde erhob Amberg (a. a. O. S. 246) nach Injektion von Jodoxybenzoesäure bei allerdings vorher mit Pferdeserum sensibilisierten Tieren.

In drei anderen Versuchen starben die Tiere unter gleichen Symptomen, ohne daß hierbei irgendwelche Registrierapparate angeschlossen waren. Doch trat der Tod erst nach 8, 11 und 35 ccm 1%iger Jodosobenzoesäurelösung ein. Im dritten Fall zeigte die Lunge wieder den hämorrhagischen Zustand. Die injizierten Mengen betrugen pro Kilo 0,08 g in den zwei ersten Versuchen, 0,24 g im dritten Versuch. Im allgemeinen trat bei zahlreichen anderen Versuchen (ohne Anschluß irgendwelcher Apparate) der Tod bei 0,15 bis 0,2 g pro Kilo Tier ein[1]). Er erfolgte bei mehreren Tieren im Verlaufe von 3—8 Stunden unter den Erscheinungen zunehmender Schwäche. Der Sektionsbefund war entweder negativ oder zeigte die erwähnten Lungenbefunde. Tiere, die nur etwa 0,1 g Jodosobenzoesäure pro Kilo erhielten, überlebten meistens die Injektion ohne Schaden, sie nahmen in den nächsten Tagen immer gut zu und blieben munter wie zuvor.

Da sich eine Ursache für die plötzlichen Todesfälle (besonders bei angeschlossenen Registrierapparaten) nicht auffinden ließ (die Lunge war mehrfach auch völlig unversehrt, die Hämorrhagien könnten auch durch die heftigen Krämpfe sekundär bedingt sein), wurde erwogen, ob nicht eine durch die Präparation bedingte Läsion der Thyreoidea eine Rolle spielen könnte, da diese vielleicht eine etwaige entgiftende Funktion gegenüber der Jodosobenzoesäure besäße. Es wurde daher einem Kaninchen in Urethannarkose unter peinlichster Schonung der beiden Nervi recurrentes die Tyreoidea exstirpiert und nach 5 Tagen eine Infusion von 0,13 g Jodosobenzoesäure pro Kilo vorgenommen. Es zeigten sich die oben geschilderten Krämpfe mit Atmungsstillstand, die aber bald vorübergingen. Das Tier überlebte. Auch eine zweite Infusion derselben Menge nach 19 Tagen überstand es unter den gleichen Symptomen gut. Damit war die gemachte Annahme als unrichtig erwiesen.

Es sei bemerkt, daß alle Infusionen ohne jedwede Narkose vorgenommen wurden, um ein reines Symptomenbild zu erhalten.

---

1) Interessant ist, daß die tödliche Dosis für Jodosobenzol zwischen denselben Grenzen liegt (Zentralbl. f. Biochem. Bd. 10, 1910; S. 1033).

Bei allen überlebenden oder erst einige Stunden nach der Infusion gestorbenen Tieren wurde der Harn sofort untersucht. Er war stets frei von Eiweiß und Zucker. Auch Jodosobenzoesäure ließ sich niemals nachweisen. Freilich zeigten Kontrollversuche mit normalem Harn und zugesetzter Jodosobenzoesäure, daß der Harn die Jodkaliumstärkereaktion wie die Leukobasenreaktion stark beeinträchtigt, so daß erst größere Mengen Jodosobenzoesäure nachweisbar sind. Die Chloroformprobe mit salpetriger Säure auf Jod-Ion fiel stets negativ aus. Nach dem Veraschen mit Soda gab die mit Wasser aufgenommene und mit verdünnter Schwefelsäure angesäuerte Asche starke Jod-Ionreaktion. Das Jod war also organisch gebunden ausgeschieden worden. Diese Ausscheidung ließ sich 6 bis 8 Tage nach der Injektion verfolgen. Die veraschten Organe eines wenige Stunden nach der Infusion gestorbenen Kaninchens gaben durchweg Reaktion auf Jod-Ion. Da das Blut selbst auch eine starke Reaktion gab, so läßt sich hieraus über eine etwaige Speicherung in bestimmten Organen nichts aussagen.

Um nähere Aufschlüsse zu erhalten über die Verbindung, in der das Jod ausgeschieden wird, wurde der Harn von vier Kaninchen, die insgesamt 1,3 g Jodosobenzoesäure erhalten hatten, in mit Chloroform beschickten Gläsern aufgefangen und über Chloroform aufbewahrt. Die Gesamtmenge des Harns betrug 1900 ccm. Proben des frisch aufgefangenen Harns gaben keine Jod-Ionreaktion. 50 ccm dieses Harns wurden mit Soda verascht und der Jodgehalt der Asche durch Zusetzen von Eisenammoniumalaun in schwefelsaurer Lösung und Destillation des abgeschiedenen Jods in Jodkaliumlösung bestimmt. Diese Methode[1]) gab unter Benutzung eines geeigneten Apparates[2]) in Kontrollversuchen ausgezeichnete Resultate. Bedenken bestehen indes gegen die trockene Veraschung mit Soda insofern, als bei etwas zu starkem Erhitzen leicht Jodalkali weggeht, wie ich in mehreren Versuchen habe nachweisen können. Die von Bogdándy[3]) angegebene feuchte Veraschung gestattet keine maßanalytische Bestimmung, die bei so geringen Jodmengen hier allein in Betracht kommt. Zahlreiche eigene Versuche, die feuchte Veraschung halogenhaltiger Substanzen für eine maßanalytische Bestimmung zu benutzen, scheiterten an unüberwindlichen Schwierigkeiten. Somit kann der im folgenden angegebene Wert für den Jodgehalt des Harns nur als

---

1) Treadwell, Lehrb. d. analyt. Chemie, II. Bd. 4. Aufl. 1907, S. 504.
2) Vgl. Buchka, Lehrb. d. quantitativen chem. Analyse S. 252.
3) Hoppe-Seyler, 84, S. 11, 1913.

Minimalwert angesehen werden. In 100 ccm Harn wurden gefunden 12,4 mg Jod. Bei der Annahme, daß das Jod in Form von Jodbenzoesäure bzw. Jodhippursäure ausgeschieden würde, ergeben sich hierfür in der Gesamtmenge des gesammelten Harns etwa 0,470 g Jodbenzoesäure, ein im Verhältnis zur Menge der injizierten Jodosobenzoesäure sehr geringer Wert.

Der gesamte übrige Harn wurde mehrmals filtriert, bis er klar ablief und dann nach den Angaben von Mosse und Neuberg[1]) auf Jodhippursäure verarbeitet. Denn die Annahme lag nahe, daß nach Reduktion der Jodosobenzoesäure zu Jodbenzoesäure diese letztere nach Paarung mit Glykokoll als Jodhippursäure ausgeschieden würde, analog wie Benzoesäure als Hippursäure im Harn erscheint.

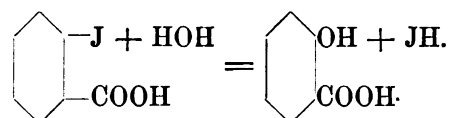
Diese Untersuchung auf Jodhippursäure verlief negativ. Es restierte eine braune, sirupöse Masse, die, mit Soda verascht, schwache Jod-Ionreaktion gab. Durch Weiterbehandeln dieser Masse mit Äther, Auflösung in heißem Wasser und Ausfällung mit verdünnter H_2SO_4 ergab sich schließlich einerseits ein geringer brauner Rückstand, der mit $AgNO_3$ und konzentrierter HNO_3 behandelt und verascht einen gelblichen Rückstand, wahrscheinlich Jodsilber, hinterließ; andererseits ließ sich eine geringe Menge weißer Kristallnädelchen gewinnen. Diese ergab den Schmelzpunkt 122,0 und nach nochmaligem Umkristallisieren aus heißem Wasser 121,5 und sublimierte beim Erhitzen. Mit großer Wahrscheinlichkeit handelte es sich um Benzoesäure (Schmelzpunkt 121,4), einen normalen Bestandteil des Kaninchenharns. Überraschenderweise gab aber diese Substanz mit Eisenchlorid eine deutliche Violettfärbung, was für Salizylsäure sprach. Weiter unten werden die Umstände klargelegt, die ihr Erscheinen erklärlich machen. Bei der sehr geringen Menge vorhandener Substanz verlief der Versuch, die Benzoesäure von der Salizylsäure nach der Methode von Schaap[2]) zu trennen, ergebnislos. Jedenfalls scheint aber die Menge der Salizylsäure bedeutend geringer gewesen zu sein als die der Benzoesäure, da der Schmelzpunkt der Substanz trotz nochmaligen Umkristallisierens konstant blieb.

Der Grund, warum die als Benzoesäure angesprochene Substanz auf Salizylsäure geprüft wurde, lag in folgendem. Nach dem Ausschütteln des Harns mit Essigäther, entsprechend der Vorschrift von Mosse und Neuberg, wurde er auf Jod-Ion geprüft und gab nun eine sehr intensive Reaktion. Da der frisch gelassene Harn diese

1) Hoppe-Seyler, 37, S. 433 ff.. 1902/03.

2) Zeitschr. f. analyt. Chem. 32, S. 107 (Referat).

Reaktion nicht gegeben hatte, war die Annahme berechtigt, daß während des Stehens des Harns eine Hydrolyse der Jodbenzoesäure in Jodwasserstoff (bzw. Jodalkali) und Salizylsäure stattgefunden habe:



Deshalb wurde eine größere Menge des ausgeschüttelten Harns mit frisch gefälltem Baryumkarbonat bis zu schwach alkalischer Reaktion gesättigt und filtriert. Eine Probe ergab mit H_2SO_4 keinen Niederschlag. Es waren also keine organischen Säuren vorhanden, die mit Baryum lösliche Salze gebildet hätten. Der Harn wurde nun auf dem Wasserbad zur Trockene eingedampft und wiederholt mit Alkohol ausgezogen. Der Rückstand in H_2O gelöst, gab angesäuert keine Jod-Ionreaktion mehr. Der Alkoholextrakt wurde eingedampft. Eine Probe ergab intensive Jod-Ionreaktion. Mit H_2O aufgenommen und mit $AgNO_3$ und konzentrierter HNO_3 behandelt, restierte ein flockiger gelber Niederschlag. Dadurch war die Gegenwart von Jodalkali sicher erwiesen.

Das Ergebnis der Verarbeitung des Harns ist also folgendes: Im frischen Harn befand sich organisch gebundenes Jod, das durch einen hydrolytischen Prozeß als Jodalkali abgespalten wurde. Die organische Verbindung war wahrscheinlich Jodbenzoesäure, aus der durch die Hydrolyse Salizylsäure entstand. Diese wurde in geringen Mengen mit großer Wahrscheinlichkeit nachgewiesen. Gefunden wurde außerdem mit fast absoluter Sicherheit Benzoesäure, ein normaler Bestandteil des Kaninchenharns. Jodhippursäure war nicht nachzuweisen. Neben der Benzoesäure fand sich eine braune Substanz, in der mit gewisser Wahrscheinlichkeit Jod nachgewiesen wurde. Es ist auffallend, daß im Verhältnis zu der gefundenen Menge Jod nur so wenig Salizylsäure gefunden wurde. Möglicherweise trat nach der Hydrolyse eine weitergehende Zerstörung der Salizylsäure ein.

Um den Vorgang der Hydrolyse näher kennen zu lernen, wurde normaler Harn vom Kaninchen mit neutraler Jodbenzoesäurelösung (und Chloroform gegen Fäulnis) versetzt. Nach bereits 3 Stunden war Jod-Ion nachzuweisen. Jodbenzosäure allein gibt die Jod-Ionreaktion nicht. Nach Ausschütteln des mit Schwefelsäure angesäuerten Harns mit Äther-Petroläther āā und Verjagen des Äthers gab der Rückstand, mit Wasser aufgenommen, mit Eisenchlorid nach mehrmaligem Filtrieren deutliche Violettfärbung, also Salizylsäure.

Um die Wirkung des im Kaninchenharn enthaltenen Ammonkarbonats kennen zu lernen, wurde 5%iges Ammonkarbonat mit Jodbenzoesäure stehen gelassen. Erst nach 18 Tagen gab die Lösung eine ganz schwache Jod-Ionreaktion.

Vergleichende Versuche ergaben, daß ganz frisch gelassener, mit Chloroform versetzter Kaninchenharn stark hydrolysierte, daß aber nach 15minutigem Kochen des Harns dieser erst nach einem Tage hydrolytisch wirkte, und niemals die Intensität der Reaktion des frischen Harns erreichte. Jodosobenzoesäure wurde sowohl von gekochtem wie von ungekochtem Harn erst nach 5 Tagen hydrolysiert; wahrscheinlich erst, als durch Reduktion eine gewisse Menge Jodbenzoesäure entstanden war. Ja, Jodosobenzoesäure hinderte sogar die Hydrolyse zugleich zugesetzter Jodbenzoesäure für 2 Tage. — Versuche mit menschlichem Harn, der durch Soda alkalisiert war, ergaben niemals Hydrolyse. — Es mag dahingestellt bleiben, ob es sich um Fermentwirkung oder Spaltung durch Bakterien handelte. Gegen letztere Annahme spricht, daß der Harn immer mit Chloroform gesättigt war, und daß menschlicher Harn, mit älterem, faulendem Kaninchenharn geimpft, selbst ohne Chloroform niemals Hydrolyse verursachte. Da eventuell diastatische Fermente in Betracht kommen, wurde ein Versuch mit Speichel angesetzt, aber mit negativem Resultat.

Durch den Nachweis dieses hydrolytischen Prozesses erklären sich vielleicht die Befunde von Heinz[1]). Er fand in den ersten Stunden nach Verabreichung von Jodosobenzoesäure per os beim Kaninchen kein Jodalkali, aber organisch gebundenes Jod, später fand er Jodalkali und schließt daraus auf eine Abspaltung innerhalb des Organismus. Wahrscheinlich hat der Harn vor der Untersuchung einige Zeit gestanden. Dann würden sich die Resultate nach den eben geschilderten Verhältnissen leicht erklären.

Zusammenfassung der Resultate.

1. Jodosobenzoesäure hat nicht die Fähigkeit, die agglutinierende Wirkung des Abrins aufzuheben.

2. Jodosobenzoesäure hemmt das Wachstum von Bakt. Coli bis zu einer Konzentration 1 : 10000 gegenüber Jodbenzoesäure, die in der 100fachen Konzentration nicht hemmend wirkt.

3. Die Dosis letalis der Jodosobenzoesäure für den Frosch (Rana esculenta) beträgt 15—17 mg auf 100 g Tier. Der Tod erfolgt unter den Symptomen der fortschreitenden Lähmung.

Jodbenzoesäure ist mindestens zehnmal weniger giftig.

1) a. a. O. S. 80.

4. Die Wirkung der Jodosobenzoesäure auf das isolierte Froschherz ist eine negativ-inotrope und negativ-chronotrope. Sie ist irreversibel. Blut schwächt die Wirkung erheblich ab. Der pharmakodynamische Grenzwert scheint bei 0,001 % Jodosobenzoesäure zu liegen.

Jodbenzoesäure hat in gleicher Konzentration nur eine geringe negativ-chronotrope Wirkung. Der pharmakodynamische Grenzwert liegt bei 0,1 % Jodbenzoesäure. Die Vergiftung ist reversibel.

5. Die Erregbarkeit des isolierten Froschmuskels wird durch Jodosobenzoesäure nach längerer Zeit völlig aufgehoben. Dabei tritt gleichzeitig maximale Verkürzung und Starre des Muskels ein. Diese Erscheinungen sind nicht reversibel.

Jodbenzoesäure verursacht nur Abnahme der Erregbarkeit ohne Verkürzung und Starre. Selbst in zehnfach höherer Konzentration als im Versuch mit Jodosobenzoesäure ist die Erregbarkeitsabnahme reversibel.

6. Auf die Erregbarkeit des isolierten Froschnerven hat Jodosobenzoesäure keinen Einfluß.

Jodbenzoesäure in zehnfach höherer Konzentration unterbricht die Leitung im Nerven. Diese Wirkung ist reversibel.

7. Für Kaninchen beträgt bei intravenöser Einverleibung die Dosis letalis 0,15—0,2 g Jodosobenzoesäure pro Kilo. Während der Infusion treten Krämpfe und kurzdauernde Atempausen auf. Nach Anschluß von Registrierapparaten trat stets bei minimaler Menge Jodosobenzoesäure der Exitus ein. Exstirpation der Schilddrüse äußerte keinen Einfluß auf die Symptome während der Infusion.

8. Im Harn wurde Jod in organischer und anorganischer Bindung gefunden. Letzteres entsteht wahrscheinlich durch einen hydrolytischen Prozeß aus Jodbenzoesäure unter gleichzeitiger Bildung von Salizylsäure. Salizylsäure wurde mit großer Wahrscheinlichkeit nachgewiesen.

9. Das Vorhandensein eines im Kaninchenharn vorhandenen, im Menschenharn fehlenden Jodbenzoesäure hydrolysierenden Fermentes wurde wahrscheinlich gemacht.

II.

Aus dem Pharmakologischen Institut der deutschen Universität zu Prag.

Über die Purinkörper des menschlichen Blutes und den Wirkungsmodus der 2-Phenyl-4-Chinolincarbonsäure (Atophan)[1].

Von

Robert Baß,

Assistenten des Institutes.

Seitdem A. E. Garrod vor etwa 65 Jahren im Blute der Gichtiker Harnsäure entdeckte, ist sein Befund der Ausgangspunkt zahlreicher Untersuchungen geworden.

Die Methode, die Garrod anwandte, war begreiflicherweise primitiv und bestand darin, daß er die durch Kochen enteiweißte Blutflüssigkeit zur Trockene eindampfte, den Rückstand zur Reinigung mit Alkohol auskochte, worauf dann ein wässeriger Auszug, welcher die Harnsäure enthielt, mit Salzsäure so weit eingeengt wurde, bis die Harnsäure auszukristallisieren begann. Er fand so im Blute der Gichtiker etwa 2,5—5 mg Harnsäure pro 100 ccm, nahezu ebensoviel hatten schwere Nierenkranke. Die von Garrod dann später angegebene Fadenprobe erlaubte die augenfällige Demonstration der gefundenen Tatsache. Späterhin bewirkte naturgemäß die zunehmende analytische Erfahrung in der Gruppe der Purinstoffe eine wesentliche Verbesserung der Arbeitsverfahren bei dem Harnsäurenachweis im Blute.

Salomon, sowie Salkowski benutzten die Fällung durch Silbersalze nach der Enteiweißung und nachfolgendem Einengen des Blutes. Sie fanden auch in Fällen von perniziöser Anämie und bei Pneumonie deutlich nachweisbare Harnsäuremengen im Blute, während bei Gichtikern nur während des Anfalles die Isolierung gelang.

1) Nach einem Vortrage am XXX. Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden, April 1913.

Magnus-Levy, der sich einer ähnlichen Arbeitsweise bediente, fand dagegen zwischen anfallsfreien und Anfallsperioden keinen nennenswerten Unterschied. Demselben Forscher gelang die Feststellung, daß bei Leukämie, wo ja ein sehr beträchtlicher Kernzerfall vor sich geht, gelegentlich ganz abundante Harnsäuremengen, die das Vielfache der bei Gicht gefundenen Werte betragen, im Blute zirkulieren. Eine große Anzahl von Untersuchungen trug R. v. Jaksch bei. Er fand Harnsäure regelmäßig im Blute von Nephritikern, außerdem bei Pneumonie, sowie auch bei einigen anderen pathologischen Zuständen, während ihm beim Gesunden, wie auch den früheren Untersuchern der Nachweis niemals gelang. Auch Klemperer erhielt bei Gesunden negative Resultate. Der einzige, dem es gelang bei Verwendung eines allerdings großen Blutquantums einmal in einem Falle aus dem Blute einer stoffwechselgesunden Person bei mittlerer Fleischdiät Harnsäure zu isolieren, war Petrén, doch blieb dieser eine Erfolg eine Ausnahme. Sehr bemerkenswerte Untersuchungen stammen von Weintraud und B. Bloch, die insbesondere die Änderungen im Harnsäuregehalt des Blutes bei einer nukleinreichen Diät zum Gegenstand des Studiums machten und sehr wesentliche Fortschritte der Kenntnisse in diesem Punkte herbeiführten. Die bisher angeführten Arbeiten bedienten sich durchweg der Salkowskischen Silberfällung. Brugsch und Schittenhelm und deren Schüler haben in den letzten Jahren das Krüger-Schmidsche Kupferverfahren für die Analyse des Blutes empfohlen und eine große Reihe von Untersuchungen mit dieser Methode veröffentlicht. Es gelang ihnen nicht, im Blute purinfrei ernährter Menschen Harnsäure nachzuweisen, so daß sie den positiven Harnsäurebefund im Blute purinfrei Ernährter als etwas für die Gicht und einige andere Krankheitszustände Charakteristisches betrachten.

Außer diesen Verfahren, welche sich die üblichen analytischen Methoden der Purinkörpergruppe zu Diensten machen, existieren noch eine Reihe von Verfahren, welche zu dem speziellen Zweck des Harnsäurenachweises im Blute angegeben sind. Diese Verfahren beruhen fast alle auf der Reduktionsfähigkeit der Harnsäure verschiedenen Verbindungen gegenüber. Roethlisberger benutzte die Eigenschaft der Harnsäure ammoniakalische Silberlösung zu reduzieren, um die Harnsäure im Blute nachzuweisen und zu bestimmen. Nachprüfungen dieses Verfahrens haben jedoch dessen Brauchbarkeit noch nicht bewiesen, so daß dessen Anwendung bereits allgemein aufgegeben wurde. Herzfeld benutzte die altbekannte Farbenreaktion der Harnsäure mit Phosphorwolframsäure, die zu einer schönen blauen

Farbe führt, zu deren qualitativen Nachweis im Blute. Diese Reaktion ist gleichfalls eine Äußerung der starken Reduktionsfähigkeit der Harnsäure und gilt auch für andere Stoffe. Mit Beziehung auf die vorläufige Mitteilung (1) meiner hier ausführlich mitzuteilenden Methode erschien eine Notiz von Obermeier, Popper und Zak über ein kolorimetrisches Verfahren, sich an den Befund von Herzfeld anlehnt. Hier konnte festgestellt werden, daß gewisse Phosphorwolframsäuren des Handels, und zwar die weniger reinen Präparate, besonders geeignet sind, die Farbreaktion hervorzurufen. Kurze Zeit danach erschien dann noch eine Mitteilung von Folin und Denis über ein Verfahren zur Harnsäurebestimmung im Blute.

Die wesentliche Neuerung des Verfahrens von Folin und Denis liegt darin, daß die Reaktion mit Phosphorwolframsäure in dem Inhalt der zerlegten Silberfällung, nicht im Blute direkt vorgenommen wird, wodurch eine Trennung von Phenolen und anderen Substanzen, welche die Farbreaktion gleichfalls geben, bewirkt wird. Auch sie fanden, unabhängig von Obermeier, Popper und Zak, daß rohe Phosphorwolframsäure besonders gut zu dieser Farbenreaktion geeignet ist.

Folin und Denis brachten im wesentlichen eine Bestätigung meiner kurz vor ihnen mitgeteilten Befunde, doch entging ihrer Methode das Vorkommen von Harnsäure im Tierblute.

Faßt man das Gesagte zusammen, so gelang es bis vor kurzem weder aus normalem Blute Harnsäure zu isolieren, noch weniger natürlich die physiologische Urikämie quantitativ zu bestimmen. Wenn man dieses Moment in Berücksichtigung zieht, so erscheint wohl gegen die vielfachen Angaben in der Literatur über Veränderungen des Harnsäuregehaltes unter abnormen Bedingungen eine weitgehende Skepsis sehr am Platze. Denn es ist kaum zulässig Unterschiede in den erhaltenen Harnsäurezahlen des Blutes, die sich innerhalb der Fehlerwerte der angewendeten Methode bewegen, auf Schwankungen der wirklichen Werte zu beziehen. Auch der Befund, daß einmal der Harnsäurenachweis gelingt, das andere Mal nicht, bedeutet keineswegs eine Vermehrung für den ersten Fall, wenn die Empfindlichkeit der angewendeten Methode der Größe der bestimmten Werte gleichkommt. Auf die Nichtberücksichtigung dieses so selbstverständlich scheinenden Grundsatzes ist es beispielsweise zurückzuführen, daß längere Zeit von einer Vermehrung der Blutharnsäure unter Atophanwirkung die Rede war, wiewohl ichnach einer verläßlichen Methodik gerade das Gegenteil feststellen konnte.

Im Hinblick auf diesen Stand schien das Bestreben gerechtfertigt, die bestehenden Arbeitsmethoden so weit zu verbessern, daß schon der Nachweis der physiologischen Harnsäuremengen im Blute mit einer gewissen Sicherheit gelingen sollte. Die erhaltene Methode sollte dann den Ausgangspunkt bieten, um das Wesen pathologischer und pharmakologischer Beeinflussungen des menschlichen Purinstoffhaushalts mittels systematischer Blutuntersuchungen zu studieren [1]).

Jede Methode der Purinstoffbestimmung im Blute gliedert sich naturgemäß in die Enteiweißung des Blutes, die Fällung der Purinstoffe aus der Koagulationsflüssigkeit und die Isolierung der Harnsäure aus der Fällung.

Besondere Sorgfalt wurde der Frage einer quantitativen Enteiweißung zugewendet. Von den üblichen Koagulationsverfahren war eine große Reihe von Anfang an dadurch ausgeschaltet, daß sie die Anwesenheit größerer Salzmengen verlangen, welche das unerläßliche Einengen der Blutflüssigkeit auf ein kleines Volumen bedeutend erschweren. Es blieben von den üblichen Enteiweißungsmitteln nur die Adsorbentien und die Phosphorwolframsäure, die jedoch, wie auch Bang betont, wegen der Massigkeit der Fällungen nur in Kombination mit der Hitzekoagulation verwendbar ist. (Seither hat E. Frank auf die Verwendbarkeit des Uranylazetats in dem Rahmen der hier beschriebenen Methode aufmerksam gemacht. Bedingung für dessen Anwendung ist allerdings hämoglobinfreies Serum oder Plasma, das aber aus anderen Gründen oft dem Vollblute vorzuziehen ist).

Die Enteiweißung durch Adsorbentien mußte aus dem Grunde wegfallen, weil es sich schon im Reagensglasversuche zeigte, daß Harnsäure beispielsweise von Eisenhydroxyd stark adsorbiert wird. Eine Uratlösung [2]), mit Eisenhydroxyd ausgefällt, enthält im Filtrat keine wägbaren Harnsäuremengen mehr. (Man kann auch dem Harn den größten Teil der Harnsäure durch Eisenhydroxyd entziehen.) Hingegen zeigt es sich ohne weiteres, daß besonders durch Phosphorwolframsäure Harnsäure, die ja nur schwach basische Eigenschaften

1) Angaben über die Ausführung der hier beschriebenen Methode finden sich bereits in der Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 47 und den »Verh. d. deutsch. Kongr. f. inn. Medizin«. J. F. Bergmann, April 1913.

2) In sämtlichen Versuchen wurde als Testlösung eine nach den Vorschriften von v. Knaffl und Wiechowski hergestellte Lösung reinsten kristallisierten Natriumurats verwendet, deren Gehalt an Harnsäure in einer Probe bestimmt wurde. Der Harnsäuregehalt einer solchen Lösung, die, antiseptisch aufbewahrt, gut haltbar ist, bewegt sich um 59 mg in 100 ccm.

zeigt, sehr unvollkommen und langsam gefällt wird. Fügt man zu einer Uratlösung neben Mineralsäure Phosphorwolframsäure hinzu, so tritt je nach der Verdünnung der Harnsäure nach einigen Sekunden bis mehreren Minuten eine braune kristallinische Fällung auf. Diese zeigt die bemerkenswerte Eigenschaft sich schon bei geringfügigem Erwärmen (bis 50°) wiederum aufzulösen. Bei einer Konzentration der Harnsäure von 7 mg in 100 ccm war die Fällung nicht mehr hervorzurufen, auch dann, wenn man stark abkühlte. Da das Blut zum Zweck der Koagulation vorher verdünnt werden muß, bestand also keine Gefahr, daß Harnsäure durch direkte Ausfällung verloren gehen könnte, da ja höhere Konzentrationen im nativen Blute als etwa 10 mg in 100 ccm wohl kaum praktisch in Betracht kommen. So geeignet also von diesem Gesichtspunkt aus die P.W.S. zu sein schien, so waren wir doch nach mannigfachen Versuchen wieder soweit, deren Anwendung völlig aufzugeben, weil es nicht gelang, das überschüssige Fällungsmittel ohne Harnsäureverluste bei saurer Reaktion zu entfernen. Jeder geringste Überschuß an P.W.S. mußte aber aus dem Grunde vermieden werden, weil beim Alkalisieren der Lösung (im Verlaufe des Silberverfahrens) bekanntlich eine Reaktion der Harnsäure mit der P.W.S. unter Oxydation derselben eintritt. Erwartungsgemäß gingen bei Anwendung des allgemein verwendeten Baryts zur Entfernung der überschüssigen P.W.S. auch große Mengen zugesetzter Harnsäure völlig verloren. Ich fand dann einen Ausweg, der zum gesuchten Ziel führte, in der Möglichkeit die überschüssige P.W.S. durch Salze organischer Basen, im besonderen des Chinins, quantitativ zu entfernen. Meines Wissens ist ein derartiges Verfahren bisher im analytischen Arbeiten noch nicht verwendet worden, es soll daher dessen Anwendungsweise näher ausgeführt werden.

Ich ging so vor, daß die Koagulationsflüssigkeit, die noch zu entfernende Eiweißreste enthielt, mit P.W.S.-Lösung ausgefällt wurde, worauf dann Chininchlorhydrat im Überschuß zugegeben und abfiltriert wurde. Das Filtrat war frei von P.W.S. und Eiweiß und enthielt die gesamte Harnsäure, und wie sich dann fand, auch die gesamten Purinbasenkomplexe, die einen konstanten Bestandteil des menschlichen Blutes darstellen. Ich ging von Anfang an so vor, daß die Fällung der Eiweißkörper und die Entfernung des überschüssigen Fällungsmittels ohne Zwischenfiltration in einem vorgenommen wurde. Was mich dazu veranlaßte, war nicht nur die Absicht einer Verkürzung des Verfahrens, sondern auch der Gedanke an eine mögliche »Fraktionierung nach dem Löslichkeitsprodukt der Phosphorwolframate«, wodurch das Eiweiß allein von den anderen phosphorwolframsäure-fällbaren Stoffen wie Purinbasen oder Harnsäure getrennt werden sollte. Aus folgendem Grunde war dies zu erwarten.

Jedes Phosphorwolframat besitzt eine bestimmte Löslichkeit und in

Lösung einen bestimmten Dissoziationsgrad. Je löslicher ein Phosphorwolframat ist, desto stärker scheint es dissoziiert zu sein. Fällt man beispielsweise Harn mit einer zur völligen Ausfällung unzureichenden Menge P.W.S. aus, so findet man immer, daß das Filtrat mit Chininchlorid noch eine deutliche Trübung gibt, wiewohl man andererseits durch neues Fällungsmittel immer wieder noch eine starke Fällung erzielen kann. Es sind also hier direkt dissoziierte Phosphorwolframate in Lösung, die so nachweisbar sind. Verschiedene Phosphorwolframate sind verschieden löslich und parallel dem verschieden dissoziiert. Die Eiweiß-P.W.S.-Verbindung ist extrem unlöslich, praktisch völlig unlöslich sind die Phosphorwolframate gewisser Alkaloide, d. h. im Filtrate dieser Phosphorwolframate ist nie überschüssige P.W.S. nachzuweisen. Weniger leicht fällbar sind beispielsweise die Purinbasen, die ja sämtlich Andeutung sauren Charakters zeigen. Fällt man eine ausgesprochen saure Substanz, wie Hefenukleinsäure oder Harnsäure mit einer unzureichenden Menge P.W.S. aus, so ist im Filtrat immer freie, abdissoziierte P.W.S. in reichlicher Menge vorhanden. Was geschieht nun, wenn man zu dem Phosphorwolframat einer weniger gut fällbaren Substanz, wie z. B. der Harnsäure eine freie Base, wie z. B. Eiweiß oder Chinin, im Überschuß zugibt, deren Phosphorwolframat extrem unlöslich ist?

Es wird dadurch naturgemäß die Konzentration der P.W.S.-Teilchen stärker vermindert, als es durch die Harnsäure allein bewirkt wird. Es sinkt also die Konzentration der P.W.S.-Teilchen unter den Wert, welcher dem Löslichkeitsprodukt der Harnsäure-P.W.S.-Verbindung entspricht. Dementsprechend muß sich etwas von dem Bodenkörper auflösen. Da jetzt aber die frisch abdissoziierte P.W.S. wiederum durch das überschüssige Chinin oder Eiweiß entfernt wird, so muß schließlich eine Umsetzung in der Richtung erfolgen, daß sich das gesamte Harnsäure- bzw. Purinbasenwolframat auflöst und durch Chininwolframat ersetzt wird.

Würde man aber zu einem sehr schwer löslichen Phosphorwolframat z. B. zu Eiweiß-P.W.S. eine freie Base wie Chinin zugeben, so würde, da die P.W.S.-Konzentration nicht geändert wird, keine Umsetzung erfolgen können. Gibt man dagegen zu einem Gemische ausgefällter Phosphorwolframate eine fällbare freie Base (Chinin) im Überschuß zu, so werden alle Substanzen, die schwerer fällbar sind, als die zugegebene Substanz unverändert ausgefällt bleiben, während alle anderen mit der zugesetzten Base sich umsetzen und wiederauflösen. Man kann dies, wenn man Paare verschieden fällbarer Substanzen nimmt, im Experiment leicht demonstrieren. Eiweißphosphorwolframat wird durch die Zugabe von Chininchlorid in keiner Weise wieder zur Auflösung gebracht, ausgefällte Harnsäure, wie auch Purinbasen lösen sich hingegen prompt wieder auf, sobald man nur darauf achtet, daß die Fällung ganz frisch ist. Einerseits kann man also durch Chinin die sonst unspezifische Fällung durch Phosphor-

wolframsäure für das Eiweiß spezifizieren, andererseits gewinnt man so die Möglichkeit Phosphorwolframate bei saurer Reaktion zu zerlegen. Beides könnte gelegentlich für das analytische Arbeiten, auch auf anderem Gebiet, von Vorteil sein.

Auf die skizzierte Weise gelang es, zu völlig eiweißfreien abiureten Filtraten zu gelangen, die völlig frei von störender Phosphorwolframsäure waren und alle Purinkörper in unveränderter Menge erhielten. Das Filtrat war naturgemäß an und für sich mineralsauer, da ja die P.W.S.-Fällungen diese Reaktion benötigen. Das Filtrat wurde bei dieser Reaktion auf ein kleines Volumen eingeengt. In den üblichen Arbeitsverfahren geschieht das Einengen in der Regel bei essigsaurer Reaktion. Demgegenüber scheint mir das Einengen bei mineralsaurer Reaktion von Bedeutung, da His und Paul nachgewiesen haben, daß die sonst sehr ausgesprochene Zersetzlichkeit von gelöster Harnsäure in der Wärme bei mineralsaurer Reaktion unter dem Werte der Nachweisbarkeit herabsinkt. Die eingeengte Koagulationsflüssigkeit wurde ammoniakalisch gemacht und dann ward Magnesiamixtur zugesetzt, wobei gleichzeitig mit den Phosphaten das überschüssige Chinin ausfiel. Das Filtrat wurde mit Silberlösung ausgefällt. Hierbei hat sich ein anscheinend unbedeutender Kunstgriff von größter Wichtigkeit erwiesen. Derselbe besteht darin, daß ein reichlicher Silberüberschuß im Verhältnis zum angewandten Ammoniak angewendet wird.

Die Fällung der Harnsäure als Silbermagnesiafällung ist von außerordentlicher Empfindlichkeit. Ich fand in wiederholten Versuchen als Grenze, bei der man eben noch eine deutliche Flockung erhält, nicht mehr als 0,35 mg in 100 ccm Wasser. Immerhin gelang es mir anfänglich trotz völliger Enteiweißung in mehreren Fällen nicht, aus menschlichem Blute Harnsäure zu isolieren, so daß wir zu dem Schlusse gelangten, daß noch Stoffe anwesend sein müßten, welche die Fällung behindern. Gewisse Beobachtungen an der Purinbasenfraktion des Harnes leiteten mich zufällig auf den richtigen Weg. Hier zeigte es sich nämlich, daß man weit höhere Stickstoffwerte erhielt, wenn man nicht der üblichen Vorschrift folgend nur so viel Silber zusetzte, bis das Filtrat Silberreaktion beim Ansäuern gab, sondern wenn man so viel einer neutralen Silberlösung zugab, bis gerade jener Punkt erreicht war, bei dem Chlorsilber auszufallen begann, also die Lösung bei einem bestimmten Ammoniakgehalt in bezug auf Chlorsilber »gesättigt« war. Diese Differenz spielt eine immer größere Rolle, je geringer die Konzentration der zu fällenden Purinkörper ist. Die Übertragung dieser Erfahrung auf das Blut führte sofort zu dem

Resultate, daß aus jedem menschlichen Blute sich Harnsäure darstellen ließ. Von der Bedeutung dieses Momentes kann man sich leicht überzeugen. Man kann zu einem ammoniakalischen Blutfiltrat oft reichlich Silberlösung zugeben, ohne daß eine wahrnehmbare Purinfällung auftritt. Nähert man sich dann dem Punkte, bei dem der Sättigungspunkt für Chlorsilber erreicht ist, so tritt dann plötzlich eine deutlich flockige Fällung auf, die dem ersten Anschein nach gar nicht erwartet wurde. Bei einem Patienten wurde zweimal, das eine Mal ohne Berücksichtigung dieses Faktors, eine Blutprobe analysiert. Nur dort, wo ein reichlicher Silberüberschuß angewendet wurde, gelang die Isolierung von Harnsäure.

In seiner neuen kolorimetrischen Harnsäurebestimmungsmethode für das Blut schreibt Folin einen Ammoniaküberschuß vor. Eine kolorimetrische Bestimmung nach Folin mit Anwendung eines Ammoniaküberschusses, entsprechend seiner Vorschrift, ergab einen Wert von 0,7 mg in 100. Dieselbe Probe, mit Chlorsilber zusammen ausgefällt, enthielt 1,5 mg kolorimetrisch nachweisbare Harnsäure. Ein anderes Mal 0,2 mg in der einen, 5,1 mg in der anderen Probe! Die Differenzen zwischen meinen Resultaten und denen Folins in bezug auf den Harnsäuregehalt des Rinderblutes dürften sich vielleicht teilweise in dieser Weise aufklären.

Die Isolierung der Harnsäure aus der Silberfällung geschah schließlich in der üblichen Weise.

Die komplette Ausführung meiner Arbeitsweise gestaltet sich folgendermaßen:

Das Blut (70—100 g) wird in einem gewogenen Becherglase, das am Boden einige Zehntel Gramm fein gepulvertes angefeuchtetes Kaliumoxalat enthält, aufgefangen und durch Wägung in seiner Menge bestimmt. (Das Wägen ist hier wie auch später zweckmäßiger und bequemer als die volumetrische Messung.) Es wird dann mit dem vierfachen Gewichte an destilliertem Wasser verdünnt und (am besten im Wasserbade) bis zur Koagulation erhitzt. Hierauf werden 2,3—2,5 ccm einer 2 n-Essigsäure zugegeben, worauf dann eine tadellose Flockung einsetzt. Man kann auch, das Blut direkt in die kochende Essigsäure einschütten und weiter erhitzen oder beliebig anders vorgehen, wichtig ist immer nur, daß die bestimmte Menge von Essigsäure, die der angegebenen Zahl entspricht, schließlich eingehalten wird. Man kommt dann in der Regel zu wasserklaren Filtraten. Das auskoagulierte Blut wird durch ein Säckchen aus gutem Filterpressentuch filtriert und der Inhalt des Säckchens auf einer stark wirkenden Presse völlig ausgepreßt. Man kann entweder so vorgehen, daß man das ausgepreßte Koagulum unberücksichtigt läßt und weiter nach aliquoten Gewichtteilen rechnet. Bei geringeren Blutquanten kann man das Koagulum im ursprünglich gebrauchten Becherglase abermals in destilliertem Wasser aufschwemmen, auspressen, und das dann noch einmal wiederholen. Daß Harnsäure oder Purinbasen vom Koagulum »mitgerissen« wurden, konnte ich niemals beobachten. Die adsorbierende Wirkung der Eiweißniederschläge ist anscheinend sehr gering.

Das Filtrat wird mit 5 ccm konzentrierter Salzsäure angesäuert (bezogen auf 100 Blut) und nun mit 1%iger Phosphorwolframsäure ausgefällt. Es empfiehlt sich, nicht mehr P.W.S. anzuwenden, als zur Fällung gerade notwendig ist. Wir haben deswegen eine Zeitlang die nötige Menge vorher an kleinen Proben ausgetastet. Da man aber bei einiger Übung den Punkt, in dem gerade alles Eiweiß ausgefällt ist, auch »makroskopisch« erkennt, überdies ein geringer P.W.S.-Überschuß durch den folgenden Chininzusatz eliminiert wird, habe ich in den weiteren Versuchen von dieser etwas umständlichen Operation abgesehen, ohne daß hierdurch das Resultat eine Beeinträchtigung erfuhr. Man geht so vor, daß man zu der angesäuerten Koagulationsflüssigkeit vorsichtig so viel einer verdünnten (1 oder 2%igen) Lösung von P.W.S. (Merck oder Kahlbaum) zusetzt, bis sich gerade das Koagulum gegen eine wasserklare überstehende Flüssigkeit absetzt und ein Tropfen, am Rande zufließen gelassen, keine frische Flockung mehr erzeugt[1]. Man benötigt hierzu je nach dem Ausfall der Koagulation 25 bis höchstens 50 ccm einer 1%igen Lösung. Man gibt dann 2—4 ccm einer 4%igen Chininchloridlösung hinzu und filtriert sofort. Die Filtration geht sehr leicht vonstatten, das Filtrat muß auf Zusatz eines Tropfens Chinin völlig klar bleiben. Man kann das Filter mit wenig salzsaurem, schwach chininhaltigem Wasser auswaschen. Anderenfalls wägt man das Filtrat und berechnet es ohne nennenswerten Fehler als aliquoten Gewichtsteil der ursprünglichen Blutmenge plus der Gesamtmenge der zugegebenen Flüssigkeitsquanten. Das salzsaure Filtrat wird auf ein ganz kleines Volumen (etwa 20—30 ccm) in einer geradwandigen Kristallisierschale eingeengt, dann die saure Reaktion mit starker Natronlauge unter Umrühren abgestumpft, und schließlich einige Kubikzentimeter Magnesiamixtur sowie einige Kubikzentimeter konzentrierten Ammoniaks zugegeben. Von den Phosphaten und dem Chinin wird durch ein kleines Faltenfilter filtriert und mit wenig Ammoniakwasser nachgewaschen. Die Purinkörperfällung wird ausgeführt durch Zusatz einer neutralen Silbernitratlösung bis zu jenem Punkte, wo Chlorsilber auszufallen beginnt. [Man kann auch andere Silbersalze zur Fällung verwenden. Irgendeine schädliche Wirkung von eventuell zurückbleibenden Salpetersäurespuren nach Silbernitratanwendung konnte ich jedoch nicht beobachten.] Die Fällung wird durch Zentrifugieren oder Filtrieren isoliert und mit ganz schwachem Ammoniakwasser (zwei Tropfen auf 200 ccm) gründlich gewaschen. Sie wird dann in der Wärme unter Zusatz von Salzsäure mit Schwefelwasserstoff zerlegt, heiß filtriert, gewaschen und das Filtrat samt Waschwässern in einer winzigen geradwandigen Kristallisierschale auf $^1/_4$—$^1/_2$ ccm eingeengt. Die Harnsäure kristallisiert spätestens nach mehreren Stunden völlig aus. Man bringt sie zur Wägung, indem man sie zuerst durch ein ganz kleines gehärtetes Filterchen abfiltriert, dann mit Salzsäure, Wasser und Alkohol das Filter und die Kristallisierschale wäscht, worauf man mit Äther die Harnsäure in die Spitze des Filters spült. Von hier bringt man sie leicht mittels einer

---

1) Man beobachtet bei den verschiedenartigsten Fällungen von Kolloiden, daß der Punkt, wo die Mengen des Fällungsmittels und des Ausgefällten sich entsprechen, durch eine leicht filtrierbare Flockung charakterisiert ist.

Federfahne auf ein eben lufttrocken gewogenes, ganz dünnwandiges Uhrgläschen. Durch Ablesung der Schwingungsänderung ohne Verschiebung des Reiters kann man so auch Mengen von 0,3 mg ausreichend genau messen. Mikrotitration dürfte oft bequemer sein. Das Filtrat von der Harnsäure enthält noch den neu aufgefundenen Blutbestandteil, die Purinbasen. Zu deren Untersuchung wird das Filtrat völlig zur Trockene eingedampft, und der Rückstand mit verdünnter Natronlauge in der Wärme aufgenommen. Beim Filtrieren verbleiben Phosphatreste und einige Verunreinigungen am am Filter. Im Filtrat fällt man die Purinbasen durch Ammoniak und Silbernitrat. Die Fällung wird in der bekannten Weise durch Kochen mit Magnesia ammoniakfrei erhalten und kann dann direkt kjeldahlisiert werden. Harnsäurereste sollen durch Mangansuperoxyd entfernt werden.

Zur Prüfung der Empfindlichkeit der Methodik erwies sich Rinderblut aus dem Grunde ungeeignet, weil es schon normalerweise meßbare Harnsäuremengen enthält. Hingegen zeigte sich Pferdeblut als völlig purinstoffrei. Bei Zusatz von Harnsäure zu Pferdeblut fand sich nach der geschilderten Methode wieder:

	Zugesetzt:	Gefunden:
A	1,2 mg zu 200	1,13 mg
B	2,3 » » 200	2,0 »
C	2,3 » » 200	2,0 »

Immerhin wird man die Empfindlichkeit der Methode in quantitativer Richtung nicht überschätzen dürfen, sie liegt bei etwa 0,5 mg in 100 Blut. Diese Menge läßt sich auf einer empfindlichen Wage in der geschilderten Weise leicht zur Wägung bringen, aus Schwankungen, die unter diesem Werte liegen, darf man kaum bindende Schlüsse auf Veränderungen im U-Haushalt des Organismus ziehen dürfen.

Die kolorimetrische Bestimmung des Harnsäuregehaltes der gewonnenen Purinfällung mittels Phosphorwolframsäure liefert in der Regel etwas höhere Werte, als dem gravimetrischen Verfahren entspricht, wie folgende Zahlen beweisen:

	Gravimetrisch	Kolorimetrisch	
A	1,5 mg	2,6 mg	in 100.
B	2,4 »	2,6 »	
C	2,8 »	3,7 »	
D	3,6 »	3,6 »	

An meiner älteren gravimetrischen Methode ist aus dem Grunde festzuhalten, weil sie die Mitbestimmung der Purinbasen möglich macht. Nur dann, wenn die zur Verfügung stehende Blutmenge gering ist und nur praktisch-klinische Zwecke verfolgt werden, dürfte die kolorimetrische Bestimmung Vorteile bieten.

Es sollen nun in Kürze die mit dieser Methode erhaltenen Resultate besprochen werden. Eine summarische vorläufige Besprechung der wesentlichsten Ergebnisse ist bereits an anderer Stelle gegeben worden. Die vorläufig mitgeteilten Ergebnisse haben seither auch bereits mehrfache Bestätigung erfahren (Physiologische Urikämie Folin und Denis, E. Frank. Atophanwirkung E. Frank, Ehrmann und Wolf, Folin).

1. Isolierung von Harnsäure aus normalem Menschenblut bei purinfreier Diät.

Es wurden Blutproben von stoffwechselgesunden Personen, die wechselnde Zeit purinfreie Nahrung zu sich genommen hatten, untersucht. Die Harnsäure wurde regelmäßig durch Kristallform und Murexidreaktion identifiziert. In den allerersten Versuchen kam die Harnsäure noch nicht zur Wägung.

Allgemeines	Untersuchte Blutmenge in g	Datum	Harnsäurenachweis
1. Neurasthenie. 7 Tage purinfrei . . .	180	18.VI.1912	Kristalle vorhanden. Murexidreaktion positiv
2. Neurasthenie. 7 Tage purinfrei . . .	210	18. VI. 12	pro 100 g 0,8 mg gewogen
3. Coxitis gonorrhoica. 6 Tage purinfrei, 16 Std. nüchtern	190	20. VI. 12	Reichliche Harnsäuremengen isoliert
4. Rückenmarksleiden. 4 Tage purinfrei . . .	200	5. VII. 12	Harnsäurenachweis positiv
5. Gonorrhöe. 6 Tage purinfrei . . .	200	20. VII. 12	1,3 mg in 100
6. Psoriasis. 3 Tage purinfrei . . .	112	7. II. 13	0,4 mg in 100
7. Akne vulg. 4 Tage purinfrei . . .	117	11. II. 13	2,0 mg in 100
8. Hauterkrankung. 3 Tage purinfrei . . .	75	15. III. 13	1,7 mg in 100
9. Veronalvergiftung. 4 Tage purinfrei . . .	93	18. III. 13	negativ in 100
10. Tabes. 3 Tage purinfrei . . .	110	7. VII. 13	0,6 mg in 100

Es gelang also, unter zehn Versuchen neunmal Harnsäure aus dem Blute Gesunder zu isolieren. Wenn die untersuchte Blutmenge unter 50 g sinkt, werden die positiven Resultate unkonstant, sobald es sich hierbei um das Blut stoffwechselgesunder purinarm ernährter Menschen handelt. Doch genügt diese Menge regelmäßig, um eine abnorme Vermehrung mit Sicherheit zu erkennen.

Bei älteren Personen, mit defektem Gefäßsystem (Apoplektikern) scheint ganz regelmäßig eine Vermehrung zu bestehen, wie folgende Zahlen zeigen. Bei Nephritikern ist der Harnsäuregehalt des Blutes regelmäßig stark erhöht. Wider Erwarten gering ist der U-Gehalt des Neugeborenenblutes.

Allgemeines	Untersuchte Blutmenge in g	Datum	Harnsäurenachweis
1. Gemischtes Nabelschnurblut von Neugeborenen	100	5. III. 13	1,5 mg in 100
2. Gemischtes Nabelschnurblut von Neugeborenen	80	15. III. 13	2,0 mg » »
3. Apoplektiker. (Harn eiweißfrei)	200	III. 13	3,0 mg » »
4. Apoplektiker. (Harn eiweißfrei)	270	III. 13	2,1 mg » »
5. Schrumpfniere	150	II. 13	3,4 mg » »
6. dto.	200	XI. 12	2,4 mg » »
7. dto.	90	XI. 12	2,1 mg » »
8. Gichtverdacht	95	IV. 12	4,3 mg » »

2. Isolierung von Harnsäure aus Tierblut.

Es gelang aus vier verschiedenen Proben von Rinderblut, mit Sicherheit Harnsäure zu isolieren. Zweimal war der Versuch erfolglos. Zu der Tatsache des Vorkommens von Harnsäure im Rinderblut führte die Beobachtung, daß mit zunehmender Verfeinerung der analytischen Methodik sich schließlich größere Harnsäuremengen fanden, als ich zur Kontrolle der Methodik dem Blute zugesetzt hatte. Schließlich gelang es dann, aus lebenswarmem Rinderblute für sich Harnsäure darzustellen.

Versuch 1.

Ausgangsmenge 300 ccm Rinderblut. 5. III. 1912. Es kristallisierte Harnsäure in typischen Kristallen aus. Murexidprobe stark positiv.

Versuch 2.

Verarbeitung von 1000 g frischen Rinderblutes. **Resultat:** Es werden 7 mg reiner, sehr schön kristallisierter Harnsäure isoliert. Das Filtrat von der Harnsäure, mit Silber gefällt, enthielt außerdem noch 4 mg Purinbasenstickstoff. In zwei anderen Versuchen, die ganz analog verliefen, ergab sich ein Harnsäuregehalt von 0,6 bzw. 0,7 mg pro 100 g Rinderblut.

Bedenkt man, daß das Rind, wie die übrigen Säugetierklassen vorwiegend Allantoin ausscheidet, (so kristallisiert aus Kälberharn sogar manchmal spontan Allantoin aus) im Gegensatz zum Menschen, der Harnsäure produziert, so ist es bemerkenswert, daß sich dieser Unterschied im Purinstoffwechsel, was den Harnsäuregehalt des Blutes betrifft, zwischen Mensch und Rind so wenig äußert. Offenbar bedeutet dies ein besonderes Exkretionsvermögen der menschlichen Niere für Harnsäure. Daß übrigens für die Tierniere Harnsäure ein akutes Nierengift ist (Nicolaier), während der Mensch, wenigstens für kürzere Zeit, auch größere Urikämien anstandslos verträgt, ist in diesem Zusammenhang besonders zu erwähnen. Der Harnsäuregehalt des Blutes ist jedenfalls keine Größe, welche Menschen und Säugetierklasse prinzipiell scheidet. Letzthin hat Folin auf Grund seiner Analysen die gegenteilige Ansicht ausgesprochen, speziell in bezug auf das Rinderblut differieren seine Zahlen von den meinen auf das Vielfache. Dies dürfte wohl auf die erwähnte Unvollkommenheit von Folins Methode zurückzuführen sein. Der Fehler, welcher durch einen relativen Ammoniaküberschuß bei der Silberfällung zustande kommt, wird um so größer, je kleiner die Konzentrationen der auszufällenden Purinstoffe und je größer die Menge fällungsbehindernder Stoffe ist. Da neben der Harnsäure das Tierblut besonders arm an Purinbasen ist, sind die Vorbedingungen für unvollkommene Fällungen sehr leicht gegeben.

Aus den angeführten Versuchen, sowie aus der Tatsache der Isolierung von Harnsäure aus normalen Blutproben ergibt sich wohl fraglos die Brauchbarkeit der angewendeten Methode.

Das Vorkommen von Purinbasenkomplexen im normalen Blute.

Bei der Verarbeitung der Blutproben beobachtete ich regelmäßig, daß zwischen der Massigkeit der entstandenen Purinfällungen und der daraus isolierbaren Harnsäure eine ganz augenfällige Diskrepanz bestand. Das leitete dazu, das Filtrat von der Harnsäure zu untersuchen, und da fand sich ganz konstant das Vorkommen relativ

reichlicher Purinbasenmengen, die durchschnittlich 5 mg Stickstoff pro 100 g Blut entsprachen, etwa 10—30 mal mehr also, betrugen als wie der N der aufgefundenen Harnsäuremenge ausmachte. Von einer größeren Anzahl verschiedener Blutproben wurde die Purinbasenfraktion gesammelt und zusammen einer Untersuchung unterzogen.

Versuch 1.

Die Purinfällung, entsprechend 350 ccm Blut (von verschiedenen Blutproben stammend) in der angegebenen Weise dargestellt, wird zerlegt und nach Krüger-Schmidt umgefällt. Die Lösung der zerlegten Kupferfällung wird mit Salzsäure zur Trockene eingedampft, die Salzsäure durch Alkohol vertrieben. Der Rückstand wiegt 0,058 g und löst sich, mit wenig Wasser (1 ccm) versetzt, sehr leicht wieder auf. Hierauf Zugabe von Ammoniak. Nach mehreren Stunden einige wenige Flocken von Phosphatresten, jedoch kein Guanin. Es wird dann auf ein ganz kleines Volumen eingeengt, bis die Lösung beim Erkalten schollige Brocken ausfallen läßt. Dieselben werden auf ein kleines Trichterchen abgesaugt, mit Wasser gewaschen und auf ihre Reaktionen hin untersucht. 1. Xanthinprobe: gelbe Färbung, die beim Betupfen mit Natronlauge ins Orangerote umschlägt. 2. Probe mit Ferricyankalium: negativ. 3. Mit Metaphosphorsäure: Fällung, die sich auf weiteren Zusatz komplett auflöst. 4. Pikrinsäure: sofort Auftreten einer hellgelben Fällung, aus langen, verfilzten Kristallen, Zersetzungspunkt derselben 280° C (Guaninpikrat 260°, Adeninpikrat 281° (nach Bennet). Diese Reaktionen weisen darauf hin, daß es sich hier um Adenin handelt. Für die Beimengung von Guanin spricht lediglich der positive Ausfall der Xanthinprobe. Dieselbe ist jedoch bekanntlich an und für sich schon so empfindlich, daß es schwer ist präparativ Adenin darzustellen, welches diese Reaktion nicht gibt. Hingegen spricht das Ausbleiben einer Fällung nach Ammoniakzusatz, die Löslichkeit der Metaphosphatverbindung im Überschuß des Fällungsmittels, das Ausbleiben der Fällung nach Capranika, schließlich die Eigenschaften und der Schmelzpunkt des Pikrats gegen die Anwesenheit irgendwie erheblicher Guaninmengen. Das Filtrat von den Adeninschollen ließ auf Zusatz von Pikrinsäure noch weitere Kristallmassen ausfallen. Dieselben ließen sich aus Wasser umkristallisieren und zeigten den Zersetzungspunkt von 179°. Das Filtrat von der Pikrinsäure enthielt nur geringe Spuren silberfällbarer Basen, die nicht weiter untersucht werden konnten. Es lag demnach in der untersuchten Purinbasenfraktion fast ausschließlich Adenin vor.

Versuch 2.

69 mg Basenchlorhydrate werden aus Menschenblut in der angegebenen Weise dargestellt, aufgelöst und untersucht. Die wässerige Lösung, in kleinem Volumen mit Ammoniak versetzt, zeigt nach einigen Stunden eine so geringe körnige Fällung an der Oberfläche, daß sie nicht untersuchbar ist. Dieselbe löst sich auf Zusatz von Natronlauge auf. Die wieder angesäuerte Flüssigkeit wird mit Pikrinsäure gefällt. Das Pikrat entsteht sofort und wird unmittelbar nach seiner Entstehung abgesaugt.

Das Filtrat bleibt auch nach längerem Stehen klar. Die Fällung wird einmal aus Wasser umkristallisiert und dann in nassem Zustande mit Ammoniak angefeuchtet. Sie löst sich hierbei zuerst auf, dann fallen sofort eine größere Menge unregelmäßig konturierter, makroskopischer Nadeln aus. Dieselben werden filtriert und zeigen folgende Eigenschaften. In Wasser suspendiert und mit einem Tropfen Ammoniak versetzt, sofortige Lösung. Die Lösung mit Methaphosphorsäure gefällt, Fällung, die jedoch auf Zusatz weiteren Fällungsmittels zum geringen Teile ungelöst bleibt. Mit Pikrinsäure hellgelbe Fällung. Zersetzungspunkt des Pikrats 282°, an Stelle 281° des reinen Adeninpikrats. Guaninpikrat ist sattgoldgelb. In diesem Versuche scheinen dem Adenin Spuren von Guanin beigemischt gewesen zu sein, die Löslichkeitsverhältnisse gegenüber Ammoniak, sowie der dem Adenin entsprechende Zersetzungspunkt des Pikrats zeigen auch hier, daß weitaus der überwiegende Anteil von Adenin dargestellt war.

Das Filtrat von der ersten Pikrinsäurefällung wird mit Silbernitrat und Ammoniak gefällt, die Fällung gut gewaschen, mit Schwefelwasserstoff zerlegt und die eingetrockneten Basenchlorhydrate mit Toluol und Äther von der anhaftenden Pikrinsäure befreit. Der Stickstoffgehalt dieser Fällung, der von Hypoxanthin und Xanthin herrührt, betrug 0,98 mg N. Es zeigt sich hier ein Verhältnis zwischen pikrinsäurefällbarem Stickstoff (Adenin-Guaninfraktion) zu dem N der Hypoxanthinfraktion von 0,8 : 12.

In einem zweiten Versuche ganz analoger Art, bei dem von 265 g Blut ausgegangen wurde, entsprach 65 mg Adeninpikrat 5 mg N der Hypoxanthinfraktion.

Der Umstand, daß bisher über das regelmäßige Vorkommen von Adenin im Blute nichts bekannt war, wiewohl es recht verwunderlich scheinen muß, daß die relativ reichlichen Mengen von Purinbasenkomplexen bisher übersehen wurden, ließ mich an die Möglichkeit denken, ob diese Purinbasen nicht erst sekundär durch Hydrolyse beim Eindampfen mit Salzsäure aus nukleinsäureartigen Muttersubstanzen entstehen könnten. Diese Vermutung fand sich bestätigt.

Versuch 1.

212 g Blut, von einem Falle chronischer Nephritis stammend, wurden verdünnt und in der üblichen Weise enteiweißt. Vom Filtrat werden 352 g (entsprechend 68 g des nativen Blutes) bei schwach ammoniakalischer Reaktion eingeengt und in der üblichen Weise verarbeitet, während der Rest, wie sonst bei mineralsaurer Reaktion auf ein kleines Volumen gebracht wurde. In der ersten Portion tritt auf Silberzusatz keine Purinfällung auf, es fällt lediglich Chlorsilber aus. In der zweiten hydrolysierten Portion sind Purinbasen in der gewohnten Menge nachweisbar, es ergibt sich ein Stickstoffgehalt der Fällung von 5,2 mg, bezogen auf 100 g Blut.

Versuch 2.

266 g Blut (Fall von Hemiplegie) werden in der gewöhnlichen Weise enteiweißt, das gesamte Filtrat sofort schwach ammoniakalisch gemacht

und eingeengt auf 101 g. 47,5 g des eingeengten Filtrates, entsprechend 110 g Blut, mit Silbernitrat und Ammoniak versetzt, sind nach dem Abfiltrieren von Phosphaten und überschüssigem Chinin, frei von Purinen. Der Rest der eingeengten Koagulationsflüssigkeit, entsprechend 112 g Blut, wird in 1,5%iger Schwefelsäure 1 Stunde lang gekocht. Es sind jetzt in der Purinfällung dieser Portion 5,2 mg N (bezogen auf 100) enthalten. Zu erwähnen ist, daß diese letztere Purinfällung keine Harnsäure enthielt. Im Hinblick auf eine Hypothese Dohrns, der die Bedeutung eines »Harnsäurenukleotids« im Stoffwechsel vermutet, erscheint dieses Faktum bemerkenswert. Denn während die »freie« Harnsäure beim Einengen in alkalischer Reaktion naturgemäß verloren gehen mußte, hätte eine etwa »gebundene« Harnsäure, die erst durch die mineralsaure Hydrolyse wieder in Erscheinung tritt, sich so wieder nachweisen lassen, was aber nicht der Fall war.

Aus diesen beiden Versuchen scheint hevorzugehen, daß die Purinbasen des Blutes tatsächlich nicht präformiert sind, sondern erst sekundär aus einer säurespaltbaren Muttersubstanz hervorgehen. Daß diese Muttersubstanz Nukleinsäure ist, scheint recht unwahrscheinlich, da dieselbe ja Adenin und Guanin zu gleichen Teilen enthält, während unter den Purinbasen des Blutes Adenin weitaus zu überwiegen scheint. Es ist daher naheliegender, einen niedrigeren Komplex anzunehmen, wie er in der Inosinsäure, oder der Guanylsäure bereits lange bekannt ist. Hiergegen ist allerdings einzuwenden, daß die sichere Entscheidung, in welchem Verhältnis ein Gemisch Adenin und Guanin enthält, bei der geringen absoluten Menge an Basen, die mir zur Verfügung stand, sehr schwierig ist. Tierblut ist andererseits äußerst arm an Basen, so daß es schwer ist, ausreichend Material für Analysenzwecke zu gewinnen.

Ich suchte dann festzustellen, inwieweit die zelligen Elemente des Blutes als Ursprungsstätte für die gefundenen Basenkomplexe in Betracht kommen. Es war dies um so mehr zu untersuchen, als die Tatsache des gebundenen Vorkommens der Purinbasen auf Zellen als Ursprungsstätte hinwies. Es zeigte sich, daß die roten Blutkörperchen als Quelle sehr erheblich in beteiligt sind.

Versuch 1.

250 ccm Blut (Sepsis, post partum) werden durch Zentrifugieren in Plasma- und Blutkörperchenbrei getrennt. Das Plasma, für sich verarbeitet, enthält 1,7 mg Purinbasen-N in 100. 137 ccm des ungewaschenen Blutkörperbreies, in der gleichen Weise analysiert, enthalten 8 mg Basen N für 100 ccm. Die sehr reichliche Leukocytenzwischenschicht ebenfalls analysiert, enthält keine frei abgespaltenen Purinbasen.

Es ist also ein beträchtlicher Anteil der Basenkomplexe in einer durch Kochen allein schon abspaltbaren Form in den Blutkörperchen präformiert. Dementsprechend zeigte es sich ganz regelmäßig, daß man bei Verarbeitung des Serums oder Plasmas für sich weit geringere Zahlen für die Purinbasen erhielt, als wie wenn man vom Vollblut ausgeht[1]).

Purinbasen:

Serum 1:	(Stenokardie) .	1,1 mg N in 100 (1,6 mg Harnsäure)
Serum 2:	(Nephritis) . . .	0,64 mg N (dagegen Harnsäure 3,6 mg)
Plasma 3:	(Nephritis) . . .	2,5 mg N (1,5 mg Harnsäure)
Serum 4:	(Nephritis) . . .	Spuren Basen (2,6 mg Harnsäure)
Serum 5, 6:	(Insufficientia cordis)	Keine Basen (2 mg Harnsäure).

Das Vorkommen von Basenkomplexen in den Blutkörperchen ist etwas für das Menschenblut ziemlich charakteristisches. Das Rinderblut enthält geringe Basenmengen. Pferdeblut ist völlig purinfrei. In einem Versuche, bei dem große Rinderblutmengen verarbeitet wurden, fanden sich gleiche Mengen von Harnsäure und Basenstickstoff (2,5 mg) in 1000 g Blut. Ob hier gleichfalls die Blutkörperchen die Mutterstätte der Purinbasen sind, konnte noch nicht untersucht werden.

Über die Bedeutung der gefundenen Purinbasenkomplexe läßt sich vorläufig noch nichts Weiterreichendes aussagen. Man wird jedenfalls die Purinbasen, die sich bei Verarbeitung des Vollblutes und des Serums für sich ergeben, in ihrer Bedeutung völlig trennen müssen. Die ersteren dürften sich wohl mit dem wechselnden Zustand des hämatopoetischen Systems, vielleicht mit der Jugend der Blutkörperchen in Beziehung bringen lassen. Es dürfte dann vielleicht so liegen, daß geradeso wie der Muskel neben echter Nukleinsäure ein Nukleotid, die Inosinsäure führt, das Pankreas ein anderes die Guanylsäure, daß in gleicher Weise die Blutkörperchen mit einer Adenylsäure beladen in den Kreislauf gelangen.

Die Purinbasen des Serums hingegen, die ganz regelmäßig in ihrer Menge gegenüber denen des Vollbluts erheblich zurückstehen, sind wohl mit mehr Recht mit dem Ablauf des menschlichen Gesamtpurinstoffwechsels in Zusammenhang zu setzen. Gelegentlich findet man Seren, in welchen sich mittels keinerlei Hilfsmittel Purinbasen auffinden lassen. Ein anderes Mal gelingt nach der Entfernung

1) Bei dieser Gelegenheit beobachtete ich, daß die phenolartigen Körper, welche die ammoniakalische Koagulationsflüssigkeit regelmäßig leicht gelblich färben, nur bei Verarbeitung des Vollblutes auftreten. Auch diese entstammen also den roten Blutkörperchen.

der Harnsäure mittels Mangansuperoxyd der Nachweis mühelos. Es soll späteren Untersuchungen vorbehalten sein, hierin bestimmte Gesetzmäßigkeiten festzustellen. Insbesondere scheint die Frage, ob die geringen Mengen von Serumpurinen gleichfalls nur in gebundenem Zustand zirkulieren, von besonderem Interesse zu sein.

Daß bei Zuständen, die mit einem erheblichen Kernzerfall im Blute einhergehen, Purinbasen in reichlicher Menge im Blute auftreten, ist bereits lange bekannt. Erst neuerdings hat Brugsch auf diesen Faktor hingewiesen. Daß jedoch die Purinbasenmengen des Blutes eine besondere Bedeutung für das Ausfallen der Harnsäure in den Geweben haben, scheint noch etwas unbegründet zu sein.

In einer weiteren Serie von Versuchen ging ich dazu über, die Wirkung des Atophans auf den Harnsäuregehalt des Blutes zu studieren. Schien es doch auch hier so zu sein, wie beim Phloridzin, als ob nur vom Gesichtspunkte einer exakten Blutanalyse ein Aufschluß über die Natur der Harnsäurewirkung des Atophans gewonnen werden könnte.

Die Versuche wurden erstmals so angestellt, daß (stoffwechselgesunde) Versuchspersonen eine größere Menge Atophan erhielten, worauf nach ein, zwei oder drei Stunden Blut entnommen wurde. Da nach dieser Zeit die Ausschläge noch nicht deutlich waren, ging ich in einer späteren Reihe so vor, daß den Patienten durch mehrere Tage Atophan gegeben und dann erst Blut abgenommen wurde.

Versuch 1.

1. J., Juni 1912. 7 Tage purinfrei. Aderlaß von 180 ccm Harnsäure vorhanden (nicht gewogen), dieselbe Person bleibt weitere 14 Tage bei purinfreier Diät. Am 2. VII. um 9,40 Uhr, sowie um 10,10 Uhr je 1 g Atophannatrium. Um 1,20 Uhr, also 3 Stdn. 20 Min. nach der ersten Atophangabe Venaepunctio von 150 g, in 100 g 0,8 mg Harnsäure gefunden.

Versuch 2.

2. H., Juni 1912. Unter denselben Bedingungen wie 1. Nach 7 Tagen purinfreier Ernährung enthält das Blut 0,8 mg Harnsäure in 100 g.

2 Stunden nach einer Atophandosis von 2 g, nach 14 Tagen purinfreier Diät enthält das Blut desselben Patienten 0,5 mg Harnsäure in 100 g. (Venaepunctio von 63 g). Nach weiteren 5 Tagen Wiederholung des Atophanversuches. Venaepunctio von 180 ccm. Blutentnahme 3 Stunden nach einer Atophangabe von 2 g. Harnsäuregehalt des Blutes 0,8 mg in 100 g.

Versuch 3.

Cer., Juni 1912. Nach 6 Tagen purinfreier Ernährung Venaepunctio von 110 g. Reichlich Harnsäure nachweisbar. Nach weiteren 14 Tagen

purinfreier Ernährung, 1 Stde. nach einer Atophangabe von $2^{1}/_{2}$ g Venaepunctio von 60 g. Es kristallisieren nach längerem Stehen sehr geringe Harnsäuremengen aus, in typischen Kristallen, die positive Murexidreaktion geben.

Versuch 4.

April 1913. Psoriasis. Nach 2 Tagen purinfreier Diät Venaepunctio von 84 g in 100 g Blut

1,0 mg Harnsäure,
6,1 mg N der Basenkomplexe.

Derselbe Patient erhält 8 Tage später um 11,15 Uhr a. m. 2 g Atophan, nach 80 Min. Venaepunctio von 132 g. Beim Einengen der zerlegten Fällung kristallisieren lediglich Purinbasenchlorhydrate aus, keine Harnsäure. Stickstoff der Purinbasenkomplexe — 5,8 mg pro 100 g.

Versuch 5.

Suizidversuch. Juli 1913. 2 Tage purinfrei. Um 10 Uhr a. m. bis 12 Uhr m. 3 g Atophan. Um 6 Uhr p. m. Venaepunctio von 50 g Harnsäuregehalt 1,2 mg in 100 g. Ein Normalwert konnte nicht gewonnen werden.

Versuch 6.

Normalfall. Juli 1913. Gemischte Diät. 2 Stunden nach einer Atophandosis von 2 g 1,3 mg Harnsäure in 100 g Blut.

Normalwert 8 Tage später gewonnen 1,3 mg in 100.

In den bisher angeführten Versuchen hat Atophan nur einmal (4. Vers.) zu einer deutlichen Senkung der Blutharnsäurewerte geführt. In allen anderen Fällen fanden sich immer normale Werte, niemals eine Andeutung einer Steigerung, gegenüber dem gefundenen Normalwert, dem Anschein nach auch dort nicht, wo die Harnsäure noch nicht gewogen wurde. Der vorletzte in der Purinfällung kolorimetrisch bestimmte Wert bewegt sich etwas unter dem Durchschnitt, der als Normalwert gilt.

In sämtlichen Versuchen war zur Zeit der Blutentnahme bereits reichlich Oxyatophan im Harne vorhanden und die Steigerung der Harnsäureausscheidung auf der Höhe. (Überhaupt ist es sehr bemerkenswert, wie außerordentlich rasch das Atophan zu seiner Wirkung gelangt. Die Ausscheidungsgröße der U in der ersten halben Stunde nach Atophaneinnahme war in einem Selbstversuch bereits auf das $3^{1}/_{2}$fache der Norm gesteigert.) Es war somit bereits die Deutung für die Atophanwirkung, daß es sich um eine gesteigerte Sekretionstätigkeit der Niere handelt, äußerst wahrscheinlich geworden. Um dies sicherzustellen wurde ein Versuch ausgeführt bei dem direkt die Beziehungen zwischen Urikämie und Harnsäureausscheidung im Harn studiert werden sollten.

Versuchsperson: R. B. 24 J.

Versuch vom 10. III. 13. Purinfreie Diät vom 25. II. 13.

Harnsäureausscheidg.	vom 11. III. 5 Uhr p. m.	bis 12. III. 5 Uhr p. m.	0,42 g
»	» 12. III. 5 » »	» 13. III. 5 » »	0,46 g
»	» 13. III. 5 » »	» 13. III. 7 » »	0,19 g
	Um 5 » 3 g Atophan		
	5,40 Uhr Venaepunktio		
»	» 13. III. 7 Uhr p. m.	bis 14. III. 7 Uhr p. m.	0,87 g

Um 5,40 Uhr am 13., also 40 Min. nach einer Atophangabe von 3 g, Venaepunctio. Harnsäuregehalt im Blute 0,6 mg pro 100. Purinbasen — 9 mg. (Direkt als Chlorhydrate, nach mehrfacher Umfällung gewogen. Es fand sich demnach bei der Versuchsperson bei einer Urikämie von 0,6 mg eine stündliche Ausscheidung von 9,7 cg Harnsäure im Harne, zu einem Zeitpunkt, wo das Atophon seine volle Wirkung gerade entfaltete. Nach 4 Wochen analoger Versuch mit Nukleinsäure. Um 10 Uhr a. m. des Versuchstages Einnahme von 20 g Natrium nucleinicum Boehringer.

Ausscheidung an zwei Vortagen 0,47, bzw. 0,51 g pro die.

Harnsäureausscheidung	vom 5. 4. 3,40 Uhr	bis 4,45 Uhr	0,045,
»	» 5. 4. 4,45 »	» 6,00 »	0,042,
»	» 5. 4. 6,00 »	» 6,00 »	0,80.

Um 5,30 Uhr am 5. 4. Blutentnahme von 113 g. Harnsäuregehalt 2,8 mg in 100. Purinbasen 4,6 mg N.

Die Zusammenstellung beider Versuche ergibt:

	Urikämie	Purinbasen	Stündliche Ausscheidung
Atophanwirkung	0,6 mg	4,5 mg N	9,7 cg Harnsäure
Nukleinsäurewirkung	2,8 »	4,6 » »	3,6 » »

Es zeigt sich demnach, daß selbst eine Steigerung der Blutharnsäurewerte auf das Vierfache, von 0,6 auf 2,8 noch lange nicht zu einer so wirksamen Steigerung der Harnsäureausscheidung führt als wie das Atophan. Man gewinnt aus diesem Versuch ein anschauliches Bild wie verschieden die Niere in beiden Fällen funktioniert.

Schließlich konnte ich zeigen, daß Atophan bei längerer Darreichung regelmäßig zu einer Senkung der Blutharnsäurwerte führt, womit die Beweise dafür, daß es sich bei der Wirkung des Atophans auf die Harnsäureausscheidung um eine Beeinflussung der Nierentätigkeit handelt, geschlossen erscheinen.

Die folgenden Versuche stammen aus der Zeit von Januar bis Mitte April 1913.

Versuch 1.

Pat. Vbr., Lues. 3 Tage purinfrei ernährt. Danach Venaepunktione von 75 g:

in 100 g Harnsäure 1,7 mg,
Basenkomplexe 6,02 » N.

Patient erhält durch 5 Tage hindurch täglich 2,5 g Atophan bei gemischter Krankenhauskost. Am Ende dieser Periode Venaepunctio von 122 g,

Harnsäurenachweis negativ
Purinbasenkomplexe 4,9 mg N.

Atophan hatte also eine beträchtliche Senkung des Harnsäurespiegels zur Folge.

Derselbe Patient erhält nach einem längeren Intervall 11 g Natrium nucleinicum Boehringer, nach 6 Stunden wird das Blut untersucht.

Es fanden sich:

Harnsäure 2,9 mg,
Basenkomplexe 5,7 mg N.

Erwähnenswert ist, daß sich weder durch Atophan noch durch Nukleinsäuregaben die Mengen der gefundenen Purinbasen nennenswert veränderten. Möglicherweise werden sich jedoch durch Untersuchungen am Serum hierbei noch geringe Schwankungen auffinden lassen, die bei Verarbeitung des Vollblutes verwischt sind.

Aus äußeren Gründen konnte in einigen folgenden Versuchen kein Normalwert gewonnen werden.

Versuch 2.

Pat. Z., März 1913. Hauterkrankung, erhält durch 4 Tage 2,5 g Atophan. Blutentnahme von 105 g. Es kristallisiert keine Harnsäure aus.
Basenkomplexe 4,1 mg.

Versuch 3.

Pat. B., Arthritis acuta. Erhält durch 8 Tage 3 g Atophan. Danach Venaepunctio von 110 g:

Harnsäurenachweis negativ,
Basenkomplexe 3,2 mg in 100.

Versuch 4.

Ekzem. Nach 5 Tagen Atophan:

Harnsäure 0,9 mg,
Purinbasen 9 » N.!

Versuch 5.

Ischias. Die eingeschlagene Methodik gestaltete sich hier so, daß die zerlegte Purinfällung kolometrisch analysiert wurde.

Bestimmung A: Nach 5 Tagen mit zusammen 15 g Atophan:
Harnsäuregehalt 0,9 mg, Kontrollbestimmung 1,0 mg.

„ B: 10 Tage nach Aussetzen des Atophans:
in 100 = 2,0 mg, Kontrollbestimmung 1,8 mg.

Versuch 6.

Hauterkrankung:

Normalwert 1,3 mg in 100,
nach 6 Tagen Atophan 0,96 » » ».

Es geht aus den angeführten Versuchen eindeutig hervor, daß man durch Atophan eine Senkung der Blutharnsäurewerte erzielen kann. Es ergibt sich dies sowohl aus dem direkten Vergleich zwischen den Harnsäurewerten in normalen Zeiten und nach einer längeren Atophanperiode, wie auch aus der Tatsache, daß nach längerer Atophandarreichung die Blutharnsäurewerte regelmäßig weit unter den normalen Durchschnittswerten liegen, so daß dabei der Harnsäurenachweis durch direkte Isolierung, der sonst mühelos möglich ist, in der Regel mißlingt. Die Purinbasenkomplexe schwankten dabei nicht, als Zeichen dafür, daß der endogene Purinstoffwechsel nicht getroffen wurde.

Über die Natur der Atophanwirkung bestand bisher keine Klarheit. Weintraud war der erste, welcher sich für eine spezifische Beeinflussung der Partialfunktion der Harnsäureausscheidung in der Niere erklärte. Frank und Bauch schlossen sich dem an. Retzlaff behauptete eine Vermehrung des Harnsäuregehaltes des Blutes nach Atophan und glaubte danach eine Nierenwirkung ablehnen zu dürfen. Ähnliches verfocht Dohrn, Schittenhelm hält die Nierenwirkung für nicht wahrscheinlich, um so mehr als er unter Atophan das Auftreten eines Gichtanfalles beobachtete. E. Frank mit Przedborski glaubte dann auch seine frühere Anschauung auf Grund der positiven Blutbefunde anderer Autoren modifizieren zu müssen und nahm an, daß unter Atophan der Abbau der Nukleine einseitig in die Richtung der Harnsäure gedrängt werde. Plehn erklärt die Wirkung des Atophans durch eine Beeinflussung der Harnsäuredepots. (Ich hielt ursprünglich diese Möglichkeit gleichfalls für wahrscheinlich und stellte Versuche mit künstlichen Depots an Tieren und Verfolgung der Allantoinausscheidung an, ohne zu einem bestimmten Resultat gelangen zu können.)

Es ergibt sich aus diesem Stande, daß offenbar durch das Fehlen verläßlicher Blutanalysen keine Klarheit über die Natur der Atophanwirkung erzielt werden konnte. Nach den früheren Methoden ließ sich lediglich feststellen, daß unter Atophan keine erhebliche Urikämie zutage tritt. (Deutsch.)

Nach den mitgeteilten Versuchen unterliegt es wohl keinem Zweifel, daß das Atophan tatsächlich eine vermehrte Harnsäuresekretionstätigkeit der Niere zur Folge hat, wenn man nicht die bisher

noch völlig unbegründete und unwahrscheinliche Ansicht vertreten will, daß unbekannte Harnsäurevorstufen in vermehrter Menge in das Blut gelangen. Eine dritte Möglichkeit existiert wohl kaum.

Danach bleibt als das einzig fragwürdige an der Atophanwirkung der Punkt zu erledigen, ob die mehrausgeschiedene Harnsäure ihren Ursprung einer vermehrten Bildung im Sinne eines verschobenen Gleichgewichtes verdankt (Neubauer, Frank) oder aus vorhandenen Vorräten stammt. Gerade für diesen Punkt verspricht eine Methode der genauen Blutanalyse ein Mittel zur Entscheidung zu liefern[1]).

Es scheint nunmehr wahrscheinlicher, daß die nach Atophandarreichung mehr ausgeschiedene Harnsäure nicht einer vermehrten Neubildung ihren Ursprung verdankt, sondern daß sie aus vorhandenen Vorräten des Organismus herstammt. Was man dieser Anschauung entgegenhalten konnte, war bisher, daß die Existenz von Harnsäuredepots beim Menschen noch nicht eindeutig bewiesen war. Ich konnte jedoch kürzlich[2]) zeigen, daß die Harnsäure ein ausgesprochenes Bestreben zeigt, aus der Blutbahn in die Gewebe einzudringen, da man nach einer Harnsäureinjektion in die Venen schon nach sehr kurzer Zeit nur noch einen kleinen Bruchteil der injizierten Menge im Blute vorfindet. Danach kann man umgekehrt aus der physiologischen Urikämie auf bestehende physiologische Harnsäuredepots einen Rückschluß machen und es ist wohl sehr naheliegend, anzunehmen, daß bei sinkender Harnsäurekonzentration des Blutes unter Atophandarreichung diese Depots in das Blut übergehen. Daß dann schließlich nach Aussetzen des Mittels, bis sich der alte Zustand wieder herstellt, ein Sinken der Ausscheidung unter die Norm eintreten muß, ist selbstverständlich. Auf Grund dieser wohl am meisten zutreffenden Auschauung über die Wirkungsweise des Atophans, müßte man annehmen, daß die Atophanpräparate die idealen Mittel bei Gicht sind und viele Autoren haben sich in diesem Sinne ausgesprochen. Es erscheint mir aber aus vielen Gründen wahrscheinlich, daß die Voraussetzung, welche dem zugrunde liegt, daß nämlich die Harnsäure das einzige gelenkschädigende toxische Agens bei der Gicht darstellt, nicht ganz zu Recht besteht.

Eine experimentelle Untersuchung von Rosenfeld will aus Versuchen an Hundeleber die Wirkungsweise des Atophans in der Weise

1) Vorliegende Arbeit war bereits im Mai 1913 abgeschlossen. Die Entsendung des Manuskripts hat sich aus äußeren Gründen bisher verzögert. Seither sind eine Anzahl von Publikationen erschienen, die im folgenden noch kurzer Erwähnung bedürfen.

2) Zentralblatt für innere Medizin Bd. 34, Nr. 39.

erklären, daß aus der Leber Purinbasendepots ausgeschwemmt werden sollen. Abgesehen davon aber, daß ja die typische Atophanwirkung bekanntlich am Hunde ausbleibt, Starkenstein würde diese Annahme vorraussetzen, daß sowohl Harnsäure als auch Purinbasen in vermehrter Menge nach Atophan im Blute nachweisbar sind. Da keines von beiden zutrifft, die Harnsäure sich sogar vermindert, kann die Rosenfeldsche Erklärung wohl kaum zutreffend sein. Wie auch Biberfeld angibt, läßt sich die Natur der Atophanwirkung nur am Menschen, und auch hier nur durch eine genaue Blutanalyse feststellen.

Im Septemberheft des American Journal of Pharm. and exp. Ther. veröffentlicht Folin eine Publikation über die Wirkung des Atophans auf die Bluthamsäure, welche meine vor ihm mitgeteilten Befunde vollinhaltlich bestätigt[1]).

Zu denselben Feststellungen kommen auch Ehrmann und Wolff.

Es ist mir zum Schluß eine angenehme Pflicht, den Herren der Prager Universitätskliniken, durch deren Liebenswürdigkeit ich in den Besitz des nötigen Blutmaterials kam, meinen herzlichsten Dank auszusprechen. Es sind dies insbesondere Herr Prof. K. Kreibich und Dr. E. Klausner von der dermatologischen Universitätsklinik. Herr Dr. Kecmanovic, Priv.-Doz. Dr. O. Adler, der Vorstand Hofrat Prof. R. v. Jaksch, und die Assistenten der (II.) medizinischen Klinik, sowie Herr Dr. Schmidt.

Literatur.

M. Almagia, Hofmeisters Beiträge VII. — R. Baß und W. Wiechowski, Wien. klin. Wochenschr. Nr. 7, 1912. — R. Baß, Verhandlungen des d. Kongresses f. inn. Med. Wiesbaden, S. 196—203, April 1913. — Derselbe, Zentralblatt für inn. Med. Bd. 34, Nr. 39, S. 1—6. — Derselbe, Münchn. med. Wochenschr. 1913, Nr. 39. — B. Bloch, Zeitschr. f. physiol. Chemie 51, S. 472. — Derselbe, Deut. Arch. f. klin. Medizin 83. — Th. Brugsch, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. VI. — Th. Brugsch und A. Schittenhelm, Zur Stoffwechselpathologie der Gicht. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. IV. — F. Deutsch,

1) Folin behauptet allein nur aus dem Umstand, daß es am Ende der vorläufigen Publikation in der Wien. klin. Wochenschr. 1912 vom Verfasser u. Wiechowski hieß, ich hätte festgestellt: Atophan bewirkt keine Änderungen der Bluthamsäure, daß meine Methode unverläßlich sein dürfte. Diese Angabe bezog sich jedoch lediglich auf die akute Atophanwirkung innerhalb der ersten Stunde, für welche sie im vollen Maße zutrifft. Es ist daher zu betonen, daß bereits vor den Folinschen Untersuchungen über die Bluthamsäure eine noch genauere Bestimmung der Harnsäure im normalen und pathologischen Blute bekannt war.

Münchner med. Wochenschr. 1912. — M. Dohrn, Zeitschr. f. klin. Medizin 74, Heft 5. — Derselbe, Zeitschrift für physiologische Chemie 1913. — Derselbe, siehe Nicolaier, Deutsch. Arch. f. klin. Medizin 1908, Bd. 93. — Ehrmann und Wolff, Münchner med. Wochenschr. 1913, Nr. 38. — E. Frank und B. Bauch, Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 32. — E. Frank, Verhandlungen d. deutsch. Kongr. f. inn. Medizin 1913, S. 204. — E. Frank u. Przedborski, Schmiedebergs Archiv 1912. — O. Folin und W. Denis, Journ. of biol. chem. Bd. 13, S. 469, 1913. — O. Folin, Journal of exper. Pharmacology and Therapeutics 1913. — Garrod, A., Treatise on Gout and Rheumatic Gout. — Heffter, Deutsch. Arch. f. klin. Medizin 1913. — E. Herzfeld, Zentralblatt f. inn. Medizin 1912. — R. v. Jaksch, Deutsche med. Wochenschr. XVI, Nr. 33. — Derselbe, Über die klinische Bedeutung des Vorkommens usw., Berlin 1891. — Magnus-Levy, Virchows Archiv 153, S. 107. — Derselbe, Zeitschr. f. klin. Medizin 1899, Bd. 36. — G. Klemperer, Deutsche med. Wochenschrift 1895, S. 655. — G. Klemperer und Tritzschler, Zeitschr. f. klin. Medizin 44, S. 377, 1901. — Lewinthal, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 77, S. 275. — Linser u. Sick, Arch. f. klin. Med. 88. — Mendel und Brown, Journ. of Amer. med. Association 1907, Bd. 49. — Minkowski, Die Gicht. Wien 1903. — Nukada, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 11, S. 40. — Neubauer, O., Verh. d. deutsch. Kongr. f. inn. Medizin 1912, Diskussionsteil. — Noorden, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 2. Aufl. 1907. Daselbst ältere Literatur. — Obermeier, Popper und Zak, Wien. klin. Wochenschr. 1912, S. 1967. — Petrén, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 41, S. 265. — Retzlaff, K., Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 12, S. 307. — Schittenhelm, siehe Brugsch und Schittenhelm, Münchn. med. Wochenschr. Nr. 44, 1912. — Schittenhelm und Ullmann, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 12, S. 360. — Schneller, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 12. — Soetber und Ibrahim, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1902, Bd. 35. — Soetber, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1902, Bd. 40, S. 54. — Wiechowski, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1904, Bd. 40, S. 185. — Derselbe, Biochemische Zeitschr. 25, S. 436, 1900. — Weintraud, Verh. d. deutsch. Kongr. f. inn. Med. 1911. — Derselbe, ebenda 1913. Diskussionsbemerkung. — Derselbe, Therapeutische Monatshefte 1912. — Umber und Retzlaff, Verh. d. deutsch. Kongr. f. inn. Medizin 1910, S. 436.

IV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Marburg.

Findet im Körper eine Zerstörung von Adrenalin durch Jod statt?

Von

Professor Dr. med. **Ernst Frey,**

Assistent am Institut.

Anläßlich einer Besprechung der Reaktion von Jod und Adrenalin gibt Hoffmann (1) der Ansicht Ausdruck, die Wirkung des Jods bei Erkrankungen, die mit den Drüsen mit innerer Sekretion in Verbindung gebracht werden, beruhen auf einer Jod-Adrenalinbindung. Wenn diese Ansicht richtig ist, d. h. wenn im Körper bei der Eingabe von Jod dieses in Verbindung mit dem ständig von den Nebennieren in den Kreislauf abgesonderten Adrenalin tritt und letzteres vernichtet, so würde die Wirkung des Jods als ein Mangel an Adrenalin aufgefaßt werden müssen. Auf diese Weise wäre es möglich, sich ein klares Bild von den Wirkungen des Jods zu machen; es würden die Stoffwechselwirkungen des Jods als Ausfall der Nebennierensekretion oder als Überwiegen antagonistischer Drüsen erscheinen; — die beim Kranken so oft erwähnte, im Tierexperiment (2) immer vermißte Spannungsherabsetzung der Arterien würde als Fortfall des Adrenalins aufgefaßt werden können, der besonders — oder überhaupt erst — dann hervortritt, wenn eine Mehrabsonderung von Adrenalin statt hat. Und es wäre, wenn es auf dauerndes Abfangen des Adrenalins ankäme, zweckmäßig, ständig kleine Mengen von Jod dem Körper zuzuführen, etwa in Form eines Depots einer organischen, langsam Jod abspaltenden Verbindung, um sicherer die dauernd gelieferten Adrenalinmengen zu vernichten, als es bei der schnellen Ausscheidung der Jodsalze durch diese geschehen könnte.

Aber noch von einem anderen Gesichtspunkte wäre die Jod-Adrenalinbindung von Wichtigkeit: man könnte auf diese Weise

nachweisen, ob im Körper aus den Jodiden eine Abspaltung von Jod eintritt, was bekanntlich immer noch eine offene Frage ist.

Es war daher von Interesse, die Frage experimentell zu prüfen, ob nach Einverleibung von Jod und Jodsalzen die Injektion von Adrenalin unwirksam wird.

Es fragte sich, welche Versuchsanordnung man am zweckmäßigsten zur Demonstration der Jod-Adrenalinbindung wählen soll. Man kann einmal prüfen, ob eine vor der Jodgabe gerade wirksame Dosis von Adrenalin nach der Jodzufuhr noch ebenso wirksam ist; man hat dann wohl am ehesten eine Vernichtung der kleinen Menge Adrenalin durch das Jod enthaltende Blut zu erwarten. Nach den Arbeiten von Straub (3) ist aber die einmalige Injektion von Adrenalin in strengem Sinne eine genaue Dosierung nicht, da bei diesem einen Reiz darstellenden Körper die Einverleibungsgeschwindigkeit eine ausschlaggebende Rolle spielt; man muß also, wie dies Kretschmer (4) auf Veranlassung von Straub tat, eine bestimmte Menge Adrenalin mit gleichbleibender Geschwindigkeit in die Vene infundieren. Ich habe die Jod-Adrenalinbindung nach beiden Methoden untersucht, einmal die grade wirksame Adrenalindosis, die eben eine deutliche Blutdruckerhöhung veranlaßte, bestimmt und dann nach Zufuhr von Jod-Jodnatriumlösung in mehreren Injektionen die Wirksamkeit derselben Adrenalinmenge beobachtet. In anderen Versuchen benützte ich die Anordnung von Kretschmer: aus einer Bürette floß durch eine Kapillare die Adrenalinlösung unter dem Druck einer mit Manometer versehenen Flasche mit gleicher Geschwindigkeit in die Vene, und es wurde der Effekt dieses Einlaufes vor und nach einer Jodgabe beobachtet oder während des Einlaufes der Adrenalinlösung Jod gegeben, als Injektion oder gleichfalls als Einlauf. Damit würde man die Kreislaufwirkung des Jods in eingehenderer Weise studieren, einmal bei normalem Blutdruck, das andere Mal bei künstlich gesteigertem. Denn bei normalem Blutdruck ist eine tonusvermindernde Wirkung von Jodsalzen wenigstens immer vermißt worden. Außerdem habe ich auch an Stelle der Injektionen von Jod solche von Jodnatrium ohne freies Jod gesetzt; denn es könnte ja gerade die Abspaltung von Jod aus den Salzen sich wirksamer erweisen als freies Jod, wenn Jod in statu nascendi dem Adrenalin begegnete, oder es könnte das Salz an bestimmte Stellen dringen, dort Jod abspalten, die vielleicht dem Jod als solchem unzugänglich wären, wenn freilich auch scheinbar die Verhältnisse umgekehrt liegen, oder endlich, es könnte das injizierte Jod im Blute rasch gebunden werden und nur bei der langsam vor sich gehenden Abspaltung in einer Adrenalinlösung die

Bindung eintreten. Bei allen diesen Versuchen mit intravenösen Injektionen käme immer nur die Kreislaufwirkung in Betracht. Um aber verschiedene Resorptionsbedingungen zur Anschauung zu bringen, habe ich auch subkutan Adrenalin gegeben und benützte als Indikator der Wirksamkeit die Zuckerausscheidung im Harn bei Tieren, die eine Jodgabe in den Magen erhalten hatten. Endlich habe ich noch geprüft, ob die pupillenerweiternde Eigenschaft des Adrenalins an dem Bulbus von Fröschen zu beobachten ist, die vorher Jod erhalten hatten oder ob in Jodnatriumlösung die Wirkung des Adrenalins schwächer sei als in Kochsalzlösung.

Ich gehe nun zur Besprechung der Versuche über, die im Anhang folgen sollen.

Jod und Adrenalin hinsichtlich des Blutdruckes.

Versuch 1.

Die Wirksamkeit von 0,005 mg Adrenalin bleibt trotz hoher Gaben von Jod-Jodnatrium erhalten; auch die Wirkung eines Adrenalineinlaufes wird durch vorherige oder gleichzeitige Jodzufuhr nicht beeinflußt; am Schluß erweist sich 0,001 mg Adrenalin noch wirksam. Ebensowenig zeigt sich die »Rückkehrzeit« (Kretschmer) verändert, d. h. das Absinken des Druckes nach dem Einlauf verläuft zeitlich unbeeinflußt durch die Jodgaben.

Versuch 2.

Um eine deutliche Blutdrucksteigerung hervorzurufen, mußte 0,005 bis 0,01 mg Adrenalin gegeben werden. Nach der Jodgabe bleibt diese Menge wirksam, nur bei einer späteren Injektion versagt sie einmal. Dabei könnte es sich darum handeln, daß bei den Injektionen aller Lösungen in dieselbe Ohrvene sich lokal, etwa durch ein Gerinnsel, daß die Jodlösung veranlaßte, eine Jod-Adrenalinbindung vollzogen hätte. Doch war die Adrenalingabe vorher und nachher wirksam, trotzdem sie alle nach der Jodinjektion erfolgten. Es handelt sich also um einen Ausnahmefall, der sich durch Änderung der Injektionsstelle wohl hätte vermeiden lassen. Ich habe daher in anderen Versuchen die Injektionsstellen der beiden Stoffe räumlich getrennt.

Versuch 3.

Hier erfolgten die Injektionen im ersten Teil des Versuches alle in die Ohrvene, im zweiten Teil wurde die Jodlösung in die Ohrvene, die Adrenalinlösung in die Vena jugularis gegeben; dabei zeigte sich, daß die Injektionen von Adrenalin wirksamer waren, wenn sie in die zentralere Vene erfolgten, wenn sie also schneller in den Kreislauf einbrachen. So war vor jeder Jodgabe der Erfolg von Adrenalin einmal von nur minimalem Erfolg, wenn die Injektion in die Ohrvene erfolgte. Auch nach der Jodgabe erwies sich 0,002 und 0,004 mg Adrenalin, in die Ohrvene, recht wenig wirksam. Es scheint dabei, daß die Anzahl Kubikzentimeter

Flüssigkeit, in welcher die Adrenalinmenge gelöst ist, von großer Bedeutung ist, indem bei größerer Flüssigkeitsmenge auch ein besseres und schnelleres Eindringen in den Kreislauf garantiert wird. Ich habe daher immer die Anzahl von Kubikzentimetern notiert, die die betreffende Menge Adrenalin enthielten, damit man diesen Punkt an Hand der Protokolle verfolgen kann. Im zweiten Teil des Versuches, in welchem Jod und Adrenalin an getrennten Stellen injiziert wurden, erwies sich 0,001 mg immer stark wirksam; also im Kreislauf selbst hat niemals eine Abschwächung der Adrenalinwirksamkeit durch das vorhergegebene Jod stattgefunden.

Versuch 4.

Auch hier wurden die beiden Lösungen in verschiedene Venen injiziert. Es blieb trotz der Jodgabe die kleine Menge von 0,0005 mg Adrenalin in allen Fällen deutlich wirksam.

Aus diesen Versuchen geht wohl mit Sicherheit hervor, daß von einem Unwirksamwerden einer Adrenalininjektion durch eine vorherige Jodgabe nicht gesprochen werden kann. Nur einmal von 45 Injektionen blieb der Erfolg der Adrenalinzufuhr aus; dabei wurde die Adrenalinmenge in 1 ccm Flüssigkeit gelöst in dieselbe Ohrvene gegeben wie die Jodlösung, und zwar bei einem Tier, bei welchem auch vor der Jodzufuhr die gleichen Adrenalinmengen sich als schwach wirksam erwiesen. Vermeidet man das lokale Zusammentreffen der beiden Lösungen, so ist eine Abschwächung oder ein Unwirksamwerden der der Jodgabe folgenden Adrenalininjektionen nicht zu beobachten. Auch wenn man Adrenalin in Form eines Einlaufes mit konstanter Geschwindigkeit gibt, wird die Wirkung des Adrenalins nicht durch vorherige oder gleichzeitige Jodgaben beeinflußt. Man kann also aus diesen Versuchen schließen, daß im zirkulierenden Blut eine Jod-Adrenalinbindung nicht stattfindet. Offenbar wird das Jod so schnell von anderen Bestandteilen des Blutes mit Beschlag belegt, daß für die Reaktion mit Adrenalin nichts übrig bleibt; oder die Affinität anderer Blutbestandteile zum Jod ist größer als die des Adrenalins zum Jod.

Jodnatrium und Adrenalin hinsichtlich des Blutdruckes.

Aus den oben angeführten Gründen habe ich noch eine Reihe von Versuchen unternommen, in denen die Wirksamkeit des Adrenalins nach Gaben von Jodnatrium geprüft wurden. Ich habe diese Versuche auch deswegen angeschlossen, um im zirkulierenden Blute größerer Mengen Jodsalz während der Adrenalininjektion sicher zu sein, da sich herausgestellt hatte, daß vielleicht durch das Injizieren von freiem Jod durch Gerinnselbildung ein lokales Festlegen auch

der Jodsalzlösung stattfinden könnte, die ja immer als Lösungsmittel für das Jod gedient hatte. Weil es sich bei der Zufuhr von Jodsalzen immer um eine Abspaltung von Jod handeln müßte, da eine Jodsalzlösung ohne freies Jod die Rotfärbung mit Adrenalin nicht gibt, habe ich auch längere Zeit nach der Jodnatriumeingabe verstreichen lassen und ab und zu die Wirksamkeit von Adrenalin geprüft. Ferner wurde nach 4tägiger innerer Jodnatriumzufuhr ein analoger Versuch angestellt.

Versuch 5.

Sofort wie auch nach 2 Stunden nach der Injektion von 1 g Jodnatrium erwies sich 0,005 mg Adrenalin wirksam.

Versuch 6.

Die kleine Dosis von 0,0005 mg war vor und nach der Jodsalzinjektion von einer Steigerung des Blutdruckes gefolgt. Während eines Dauereinlaufes von Adrenalinlösung setzt eine Jodsalzgabe nur während der Injektion wie beim normalen Tier den Blutdruck etwas herab, der sich sofort wieder auf die alte Höhe hebt.

Versuch 7.

Bei einem Hund verlief ein Einlauf von Adrenalinlösung vor und nach 2 g Jodnatrium in gleicher Weise.

Versuch 8.

Hier wurden am selben Tier zehn Einläufe von Adrenalinlösung in genau der gleichen Weise vorgenommen, und zwar so, daß auf einem großen Schleifenkymographion immer zwei Einläufe hintereinander verzeichnet wurden, die folgenden dann darüber, so daß jedesmal die Zeiten des Anfangs und Schlusses des Einlaufes genau übereinander fielen. Einmal wurde während eines Einlaufes, dann auch zwischen zweien Jodsalz gegeben. Aus dem Protokoll, noch besser aber aus der Kurve, geht die absolute Gleichheit des Verlaufes, des Anstiegs, der Dauer und des Abfalls der Blutdrucksteigerung deutlich hervor, so daß also die Jodgaben das Bild der mit so großer Regelmäßigkeit verlaufenden Erhöhung des Blutdruckes durch einen Adrenalineinlauf (Kretschmer) nicht veränderten.

Versuch 9.

Auch in diesem Versuch beeinflußte weder die vorherige Jodsalzgabe noch die gleichzeitige den Erfolg eines Einlaufes von Adrenalin.

Versuch 10.

Wennn man die Jodsalzgabe ebenfalls in Form eines Einlaufes gibt, und nun nicht die Jodsalzinjektion auf den Adrenalineinlauf, sondern den jetzt kürzer dauernden Adrenalineinlauf auf den länger dauernden Jodsalz-

einlauf darauf setzt, so bleibt die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins wie normal erhalten, und auch der Anstieg des Blutdruckes wird nicht verzögert.

Versuch 11.

Vier Tage vor dem Versuch hatte das Tier je 1 g NaJ innerlich erhalten und kurz vorher noch eine solche Gabe. Trotzdem verlief ein zweimaliger Einlauf von Adrenalinlösung in durchaus typischer Weise.

Immer also erwies sich Adrenalin nach Jodnatriumzufuhr wirksam, und zwar in quantitativ gleicher Weise wie vor der Jodsalzgabe oder wie am normalen Tier. Auch durch Variieren der Versuchsbedingungen — Vergleich der Wirkung der Adrenalininjektion vor und nach der Jodsalzzufuhr, Vergleich des Verlaufes eines Adrenalineinlaufes vor und nach einer Jodsalzgabe, Einfluß der Jodsalzinjektion während eines Adrenalineinlaufes, Einfluß eines Adrenalineinlaufes während eines Dauereinlaufes von Jodnatrium, Beobachtung der Wirkung eines Adrenalineinlaufes am Hund nach Jodnatrium, Beobachtung der Adrenalinwirkung nach 4 Tage langer Jodnatriumzufuhr — konnte ein Einfluß der Jodsalzzufuhr auf die Wirksamkeit des Adrenalins nicht konstatiert werden.

Ebenso wie durch Jodzufuhr das Adrenalin nicht unwirksam wird, hat auch Jodnatrium einen Einfluß auf die Adrenalinwirkung nicht.

Vielleicht ist es von Wichtigkeit, zu erwähnen, daß diese Protokolle nicht ein Auszug aus den angestellten Versuchen, sondern in lückenloser Folge wiedergegeben sind, weil nur so der Leser sich ein Bild von einer etwaigen Gesetzmäßigkeit machen kann. Nur ein Versuch mit Injektion von Jodkalilösung, welcher der Kaliwirkung wegen aus anderen Gründen vorgenommen wurde, konnte wohl in Wegfall kommen.

Jod und subkutane Adrenalingaben hinsichtlich der Glykosurie.

Wegen der verschiedenen Resorptionsbedingungen wurde die glykosurische Wirkung von subkutan gegebenem Adrenalin nach innerlicher Einführung von Jod-Jodnatriumlösung geprüft. In einem quantitativ durchgeführten Versuch erhielt das Tier erst Jod-Jodnatrium, dann Adrenalin; darauf wurde die Zuckerausscheidung nach Kochsalzlösung innerlich und Adrenalin subkutan untersucht. Sie war das zweite Mal geringer, offenbar wegen des geringeren Vorrats. Jedenfalls hebt eine vorherige Jodgabe die zuckertreibende Wirkung des Adrenalins nicht auf. Drei andere Versuche, in welchen nur qualitativ die Zuckerausscheidung verfolgt wurde, verliefen ebenso: trotz der vorherigen Jodgabe war die subkutane Adrenalininjektion von Zuckerausscheidung gefolgt.

Jodnatrium und Adrenalin hinsichtlich der pupillenerweiternden Wirkung am Froschauge.

Die Pupillen von Froschaugen erweiterten sich in derselben Weise, ob die Frösche vorher Jodnatrium erhalten hatten oder nicht. $^1/_2$ Stunde nach einer Jodnatriuminjektion in den Rückenlymphsack wurden drei Frösche getötet und die Bulbi in Adrenalinlösungen gelegt: die mit Jod vorbehandelten Pupillen erweiterten sich in derselben Adrenalinkonzentration als die Pupillen der Kontrollfrösche.

Gleichkonzentrierte Adrenalinlösungen wurden das eine Mal mit 0,6 %iger Kochsalzlösung, das andere Mal mit 2 %iger Jodnatriumlösung hergestellt und die Bulbi von Fröschen in diese Lösungen gebracht: in den Lösungen der beiden Salze erweiterten sich die Pupillen in ganz gleicher Weise, was Intensität und Zeit betrifft.

Also heben Jodsalze die pupillenerweiternde Eigenschaft der Adrenalinlösungen nicht auf.

In welcher Konzentration hebt Jod die Wirksamkeit des Adrenalins im Serum auf?

Wie schon oben erwähnt, scheint es, als ob andere Blutbestandteile das injizierte Jod mit Beschlag belegen, so daß für die Zerstörung des Adrenalins nichts mehr übrig bleibt. Da einerseits eine Adrenalinlösung durch Jodzusatz unwirksam wird, andererseits im kreisenden Blut eine solche Zerstörung sich nicht hat nachweisen lassen, so muß es gelingen, in vitro so viel Jod zu einer Lösung von Adrenalin in Serum zuzusetzen, daß trotz Bindung desselben an Serumbestandteile noch ein Überschuß für die Adrenalinzerstörung übrigbleibt. Ich verwendete zu diesem Versuch Adrenalinlösung 1:100000, in welche ich Froschbulbi brachte. Zunächst erwies sich ein Zusatz von Jod zu einer wässrigen Adrenalinlösung als wirksam, indem die pupillenerweiternde Eigenschaft des Adrenalins aufgehoben wurde. In Serum dagegen waren recht erhebliche Mengen von Jod erforderlich, um die Wirksamkeit des Adrenalins zu hemmen. So genügte ein Zusatz von 0,2 ccm 0,5 %igem Jod zu 10 ccm Serum nicht, um das Adrenalin zu zerstören; dies würde etwa bei 100 ccm Blut des Kaninchens einer Menge injiziertem Jod von 10 ccm 0,1 %iger Jodlösung entsprechen. Erst ein Zusatz von zwei Tropfen 5 %iger Jod-

lösung zu 7,5 ccm Serum-Adrenalinlösung hob die Wirkung des Adrenalins auf, aber vielleicht noch nicht völlig. Dies würde auf 100 ccm Blut einer Menge von 66 ccm 0,1%iger Jodlösung entsprechen, die gegeben werden müßte, um das Adrenalin zu zerstören. Nach diesen Versuchen liegen also die Jodmengen, welche auch im Serum eine Adrenalinzerstörung zustande brächten, noch höher als die von mir angewandten Mengen, die schon recht erheblich über medikamentöse Dosen hinausgreifen.

Also würde eine Zerstörung des Adrenalins im zirkulierenden Blut erst durch ganz enorme Jodmengen zu erreichen sein.

Es hebt also die Zufuhr von Jod und Jodsalzen bei vielfacher Modifikation der Versuchsanordnung die Wirksamkeit von Adrenalin nicht auf. Man muß daher von der Ansicht, Jod wirke durch Zerstörung des Adrenalins, Abstand nehmen. Daß Jod in irgendeiner Weise in das Getriebe der Drüsen mit innerer Sekretion eingreift, ist wahrscheinlich, entweder durch Beeinflussung der Schilddrüse oder der Nebennieren selbst (Venulet und Dmitrowsky 5); aber die Erscheinungen, die wir nach Jodzufuhr auftreten sehen, sind doch keineswegs so durchsichtig, daß wir sie auf Mehrleistung oder Ausfall einer bestimmten Drüsenfunktion zurückführen könnten. Zu einer Zerstörung des Adrenalins im Serum kommt es erst bei so hohen Konzentrationen an Jod, daß sie therapeutisch nicht in Betracht kommen.

Zusammmenfassung.

Es hat sich also experimentell eine Jod-Adrenalinbindung, kenntlich am Unwirksamwerden einer sonst wirksamen Adrenalinmenge — auf Blutdruck, Glykosurie oder Froschpupille —, nach Zufuhr von Jod oder Jodsalzen nicht nachweisen lassen. Jod kann also nicht durch Adrenalinzerstörung wirken.

Die Unterfrage, ob sich eine Jodabspaltung aus Jodsalzen etwa an der Bindung des Adrenalins im Körperkreislauf zeigt und nachweisen läßt, erledigt sich dahin, daß die Methode zum Nachweis freien Jodes nicht geeignet ist, da selbst freies Jod im Kreislauf das Adrenalin nicht bindet.

Im Serum wird erst durch hohe Jodkonzentrationen das Adrenalin zerstört.

Versuch 1.

Kaninchen, ♀, 1550 g; 2 g Urethan intravenös. Injektionen in die Ohrvene. Einlauf in die Vena jugularis.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen	Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
0	94		18	82	
¼	93	0,005 mg Adrenalin in 5 ccm	19	82	
½	109		20	82	
¾	99		21½	84	
1	114		21¾	83	
1¼	108		22	83	Beginn d. Einlaufes: 0,0000066 g Adrenalin pro Min. = 0,4 ccm einer Lösung von 5 mg : 300
1½	90		22¼	91	
1¾	86		22½	100	
2	84	0,005 mg Adrenalin in 5 ccm	22¾	99	
2¼	104		23	98	
2½	108		23¼	98	
2¾	102		23½	98	
3	94		23¾	98	
3¼	88		24	98	Schluß d. Einlaufes
3½	88		24¼	98	
3¾	82		24½	84	
4	86	5 ccm 1% NaJ und 0,1% J	24¾	81	
4¼	94		25	80	
4½	96		25¼	77	
4¾	96		25½	76	
5	91		25¾	74	
5¼	89		26	72	
5½	92		26¼	76	
5¾	92		26½	76	Beginn d. Einlaufes: 0,0000066 g Adrenalin pro Min. = 0,4 ccm einer Lösung von 5 mg : 300
6	96	0,005 mg Adrenalin in 5 ccm	26¾	90	
6¼	104		27	90	
6½	106		27¼	92	
6¾	106		27½	96	5 ccm 0,1% J und 1% JNa in die Ohrvene
7	100		27¾	96	
7¼	94		28	96	
7½	88		28¼	96	
7¾	84		28½	96	
8	84	0,005 mg Adrenalin in 5 ccm	28¾	93	
8¼	104		29	95	Schluß d. Einlaufes
8½	104		29¼	95	
8¾	96		29½	81	
9	82		29¾	74	
9¼	82		30	71	
9½	86		30¼	68	
9¾	86		30½	67	
10	86		30¾	69	

Fortsetzung von Versuch 1.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen	Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
31	72		38¼	68	
33	66		38½	62	
33¼	66		38¾	62	
33½	64	0,005 mg Adrenalin	39	62	0,001 mg Adrenalin
33¾	64	in 5 ccm	39⅙	80	in 1 ccm
34	96		39¼	70	
34¼	90		39½	63	
34½	81		39¾	60	
34¾	70		40	50	5 ccm 0,1% J und
35	62		40¼	52	1% JNa
35¼	60		40½	58	
35½	54		40¾	62	
35¾	58		41	59	0,001 mg Adrenalin
36	58		41⅒	73	in 1 ccm
36¼	59		41¼	64	
36½	59		41½	64	
36¾	58		41¾	66	
37	59		42	66	0,001 mg Adrenalin
37¼	60		42⅒	79	in 1 ccm
37½	58	0,005 mg Adrenalin	42¼	68	
37¾	84	in 5 ccm	42½	68	
38	76		42¾	67	

Versuch 2.

Kaninchen, ♀, 2150 g; 2,5 g Urethan intravenös. Injektionen in die Ohrvene, Einlauf in die Vena jugularis.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen	Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
0	104		3½	105	
¼	104	0,001 mg Adrenalin	3¾	105	
⅓	106	in 1 ccm	4	102	
½	103		4¼	96	
¾	103		4½	96	
1	103	0,005 mg Adrenalin	4¾	94	
1¼	109	in 5 ccm	5	94	
1½	111		5¼	94	
1¾	112		5½	92	
2	110		5¾	92	
2¼	106		6	92	0,02 mg Adrenalin
2½	102		6¼	120	in 2 ccm
2¾	100		6½	119	
3	99	0,005 mg Adrenalin			
3¼	105	in 5 ccm			

Fortsetzung von Versuch 2.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen	Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
6¾	116		28¼	112	
7	113		28½	106	
7¼	106		28¾	102	
7½	98		29	94	
7¾	94		29¼	96	
8	86	0,01 mg Adrenalin	29½	80	
8¼	114	in 1 ccm	29¾	77	
8½	106		30	74	
8¾	100		31	71	0,01 mg Adrenalin
9	96		31¼	109	in 1 ccm
9¼	92		31½	104	
9½	90		31¾	104	
9¾	85		32	100	
10	85		32¼	90	
11	82		32½	86	
11¼	81		32¾	76	
11½	62	2,5 ccm 1% J und	33	75	
11¾	78	10% JNa	37½	77	
12	80		37¾	78	
12¼	81		38	79	Beginn d. Einlaufes:
12½	83		38¼	84	0,0000066 g Adre-
12¾	86		38½	92	nalin pro Min. =
13	86	0,01 mg Adrenalin	38¾	96	0,4 ccm d. Lösung
13¼	111	in 1 ccm	39	99	5 mg: 300
13½	104		39¼	100	
13¾	100		39½	101	5 ccm 1% J und
14	97		39¾	93	10% JNa
14¼	92		40	98	
14½	88		40¼	94	
14¾	84		40½	100	
15	81		40¾	100	
25	82	0,01 mg Adrenalin	41	100	
25¼	83	in 1 ccm	41¼	100	
25½	86		41½	100	
25¾	84		41¾	99	
26	86	0,01 mg Adrenalin	42	99	Schluß d. Einlaufes
26¼	86	in 1 ccm	42¼	96	
26½	86		42½	84	
26¾	86		42¾	79	
27	86	0,03 mg Adrenalin	43	75	
27¼	112	in 3 ccm	43¼	72	
27½	118		43½	72	
27¾	117		43¾	70	
28	114		44	70	

Versuch 3.

Kaninchen, ♂, 2600 g; 3 g Urethan intravenös. Im ersten Teil des Versuches alle Injektionen in dieselbe Ohrvene, im zweiten Teil die Jodlösung in die Ohrvene, die Adrenalinlösung in die Vena jugularis.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen	Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
0	132		12¼	122	
½	134		12½	118	
1	130	0,001 mg Adrenalin	12¾	118	0,002 mg Adrenalin
1¼	142	in 1 ccm in die	13	134	in 1 ccm in die
1½	132	Ohrvene	13¼	125	Ohrvene
1¾	130	0,002 mg Adrenalin	13½	116	
2	139	in 2 ccm in die	13¾	102	10 ccm 1% J und
2¼	134	Ohrvene	14	116	2% JNa in die
2½	132		14¼	111	Ohrvene
2¾	129	0,003 mg Adrenalin	14½	112	
3	138	in 3 ccm in die	14¾	124	
8″	130	Ohrvene	15	140	
3¼	138		15¼	144	0,002 mg Adrenalin
3½	134		15½	146	in 1 ccm in die
3¾	132		15¾	146	Ohrvene
4	130		16	140	
4¼	126	0,004 mg Adrenalin	16¼	130	0,004 mg Adrenalin
4½	119	in 4 ccm in die	16½	132	in 2 ccm in die
4¾	131	Ohrvene	16¾	120	Ohrvene
52″	122		17	116	0,004 mg Adrenalin
5	128		17¼	116	in 2 ccm in die
6	116		17½	124	Ohrvene
6¼	122	0,01 mg Adrenalin	17¾	118	
6½	138	in 5 ccm in die	18	110	
6¾	154	Ohrvene	18¼	106	0,002 mg Adrenalin
7	154		18½	107	in 1 ccm in die
7½	134		18¾	110	Ohrvene
8	120		19	104	
8½	112	0,006 mg Adrenalin	19½	101	0,002 mg Adrenalin
8¾	146	in 3 ccm in die	19¾	99	in 1 ccm in die
9	146	Ohrvene	20	105	Ohrvene
9½	118		20¼	104	
10	110	0,004 mg Adrenalin	20½	103	
10¼	102	in 2 ccm in die	21	102	
10½	138	Ohrvene	21½	103	0,002 mg Adrenalin
10¾	122		21¾	101	in 1 ccm in die
11	116		22	108	Ohrvene
11½	116		22½	103	
11¾	114	0,002 mg Adrenalin	23	103	0,002 mg Adrenalin
12	131	in 1 ccm in die	23¼	110	in 1 ccm in die
		Ohrvene			Ohrvene

Fortsetzung von Versuch 3.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen	Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
23½	104		36¾	100	0,001 mg Adrenalin in ½ ccm in die Vena jugularis
23¾	110		52″	94	
24	108		37	108	
24½	106		37½	92	
24¾	108	0,002 mg Adrenalin in 1 ccm in die Ohrvene	38	91	0,001 mg Adrenalin in ½ ccm in die Vena jugularis
25	112		38¼	98	
25¼	109		38½	89	
25½	109		39	86	0,001 mg Adrenalin in ½ ccm in die Vena jugularis
25¾	109		39¼	101	
26	111		39½	90	
26¼	112	0,002 mg Adrenalin in 1 ccm in die Ohrvene	39¾	85	
26½	122		40	89	
26¾	122		40¼	85	0,001 mg Adrenalin in ½ ccm in die Vena jugularis
27	120		40½	100	
27¼	115		40¾	91	
27½	112		41	90	
27¾	111	0,004 mg Adrenalin in 2 ccm in die Ohrvene	41¼	86	10 ccm 1% J und 2% JNa in die Ohrvene
28	118		41½	86	
28¼	124		41¾	76	
28½	128		42	65	
29	114		42¼	74	
30	112		42½	88	
31	111	0,002 mg Adrenalin in 1 ccm in die Vena jugularis	42¾	90	
31¼	133		43	90	0,001 mg Adrenalin in ½ ccm in die Vena jugularis
31½	128		43¼	88	
31¾	114		43½	101	
32	108		43¾	92	
32¼	110	0,001 mg Adrenalin in ½ ccm in die Vena jugularis	44	88	
32½	136		44½	82	
32¾	124		45	78	0,001 mg Adrenalin in ½ ccm in die Vena jugularis
33	114		5″	65	
33¼	115	10 ccm 1% J und 2% JNa in die Ohrvene	10″	78	
33½	114		45½	70	
33¾	86		45¾	67	
34	111		46	68	
34¼	118		46¼	65	0,001 mg Adrenalin in ½ ccm in die Vena jugularis
34½	128		46½	72	
34¾	117		46¾	64	
35	115	0,001 mg Adrenalin in ½ ccm in die Vena jugularis	47	60	
35¼	110		47½	54	0,001 mg Adrenalin in ½ ccm in die Vena jugularis
35½	138		47¾	64	
35¾	106		48	54	
36	98		48½	52	0,002 mg Adrenalin in 1 ccm in die Vena jugularis
36½	94		48¾	48	

Fortsetzung von Versuch 3.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen	Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
49	72		53	49	
49½	50		54	48	
50	47		55	49	
50½	46		56	47	
50¾	45	0,001 mg Adrenalin	57	47	0,001 mg Adrenalin
51	56	in ½ ccm in die	57¼	51	in ½ ccm in die
51¼	46	Vena jugularis	57½	47	Vena jugularis
51½	44		57¾	46	
51¾	44		58	46	
52	45		59	44	
52½	45	0,001 mg Adrenalin			
52¾	54	in ½ ccm in die Vena jugularis			

Versuch 4.

Kaninchen, ♂, 1500 g; 2 g Urethan in die Ohrvene links. Adrenalin immer in die Vena jugularis rechts. Jodlösung immer in die Ohrvene rechts.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen	Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
0	115		6½	107	
½	112		6¾	95	
1	111	0,001 mg Adrenalin	7	88	
3″	104	in 1 ccm	7½	81	
6″	135		8	78	0,0005 mg Adrena-
1¼	124		8¼	86	lin in ½ ccm
1½	118		8½	78	
2	113		8¾	72	
2½	112	0,0005 mg Adrena-	9	72	
36″	109	lin in ½ ccm	9¼	73	0,0005 ccm Adrena-
2¾	134		9½	83	lin in ½ ccm
3	115		9¾	74	
3½	113		10	70	
3¾	114	0,0005 mg Adrena-	10¼	68	
50″	135	lin in ½ ccm	10½	68	0,0005 mg Adrena-
4	115		10¾	73	lin in ½ ccm
4½	112		11	71	
4¾	108	}	11¼	70	
5	92	} 5 ccm 1% J und	11½	70	
5¼	90	} 2% JNa	11¾	69	
5½	86	}	12	69	
5¾	80	}	12¼	68	0,0005 mg Adrena-
6	91		12½	80	lin in ½ ccm
6¼	92	0,0005 mg Adrena-	12¾	73	
		lin in ½ ccm			

Fortsetzung von Versuch 4.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen	Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
13	72		$17\frac{1}{2}$	70	
$13\frac{1}{4}$	72	5 ccm 1% J und	$17\frac{3}{4}$	68	
$13\frac{1}{2}$	67	2% JNa	18	68	
$13\frac{3}{4}$	62		$18\frac{1}{4}$	66	
14	74		$18\frac{1}{2}$	66	0,0005 mg Adrena-
$14\frac{1}{4}$	79	0,0005 mg Adrena-	$18\frac{3}{4}$	80	lin in $\frac{1}{2}$ ccm
$14\frac{1}{2}$	94	lin in $\frac{1}{2}$ ccm	19	73	
$14\frac{3}{4}$	88		$19\frac{1}{4}$	80	Dyspnoe
15	83		$19\frac{1}{2}$	78	
$15\frac{1}{4}$	80		$19\frac{3}{4}$	85	
$15\frac{1}{2}$	78		20	82	
$15\frac{3}{4}$	70	0,0005 mg Adrena-	$20\frac{1}{4}$	82	
16	82	lin in $\frac{1}{2}$ ccm	$20\frac{1}{2}$	75	Tracheotomie
$16\frac{1}{4}$	75		$20\frac{3}{4}$	72	
$16\frac{1}{2}$	70		21	80	
$16\frac{3}{4}$	65		$21\frac{1}{4}$	75	Lungenödem
17	64	0,0005 mg Adrena-	$21\frac{1}{2}$	53	Drucksenkung, Tod
$17\frac{1}{4}$	77	lin in $\frac{1}{2}$ ccm			um $21\frac{3}{4}$ Min.

Versuch 5.

Kaninchen, ♀, 2000 g; 3 g Urethan intravenös. Alle Injektionen in die Ohrvene.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen	Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
0	120	0,005 mg Adrenalin	20	108	0,005 mg Adrenalin
25″	153		25″	150	
50″	116		50″	132	
5	126	0,005 mg Adrenalin	$21\frac{1}{4}$	116	
25″	150		70′10″	112	0,005 mg Adrenalin
50″	126		25″	145	
10	114	10 ccm 10% JNa	50″	120	
25″	114		$71\frac{1}{4}$	104	
50″	128		100	116	0,005 mg Adrenalin
$11\frac{1}{4}$	121		10″	130	
40″	122		35″	122	
15	120	0,005 mg Adrenalin	130	116	0,005 mg Adrenalin
25″	146		25″	146	
50″	124		50″	120	
$16\frac{1}{4}$	124				

Versuch 6.

Kaninchen, ♂, 1500 g; 2 g Urethan intravenös. Einlauf in die rechte, Injektionen in die linke Vena jugularis.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen	Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
0	116	0,0005 mg Adrena-	60¼	103	
¼	123	lin in 5 ccm	60½	111	
½	124		61	121	
¾	120		62	119	
1	117		63	112	
5	114		64	110	
5¼	114	0,0005 mg Adrena-	64¼	109	5 ccm 10% JNa während
23″	122	lin in 5 ccm	64½	86	des Einlaufes
5½	122		64¾	66	
7	104	5 ccm 10% JNa	65	86	
7¼	96		65¼	74	5 ccm 10% JNa während
7½	106		65½	58	des Einlaufes
7¾	124		65¾	96	
8	116		66	106	
8¼	111	5 ccm 10% JNa	67	122	
8½	114		68	122	
8¾	105		69	123	
9	106		69¼	122	5 ccm 10% JNa während
12	81		69½	102	des Einlaufes
12¼	78	0,0005 mg Adrena-	69¾	72	
25″	83	lin in 5 ccm	70	112	
12½	80		70¼	114	
12¾	79		70½	114	
15	64	0,0005 mg Adrena-	71	120	
2″	58	lin in 5 ccm	72	120	Schluß d. Einlaufes
15¼	70		72¼	115	
15¾	71		72½	104	
55	63		73	74	
57	80		74	83	
58	80		75	85	
59	84		75¼	80	5 ccm 10% JNa
60	82	Beginn d. Einlaufes	75½	67	
		von Adrenalinlö-	75¾	52	
		sung: 0,005 mg pro	76	71	
		Min. = 3,6 ccm	77	92	
		0.00166% in			
		12 Min.			

Versuch 7.

Hund, ♂, 9500 g; Morphin-Äther. Vagotomie beiderseits.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen	Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
0	164		$9\frac{1}{4}$	170	
$\frac{1}{2}$	164		$9\frac{1}{2}$	170	
$\frac{3}{4}$	166	Einlauf von Adrenalinlösg. 0,3 ccm 0,008% pro Minute = 0,024 mg pro Minute	$9\frac{3}{4}$	216	Sensibler Reiz, Skrotum, Faradischer Strom, Roll.-Abst. 0
1	180				
$1\frac{1}{4}$	208		$11\frac{1}{2}$	162	Einlauf von Adrenalinlösg. 0,3 ccm 0,008% pro Minute = 0,024 mg pro Minute
$1\frac{1}{2}$	210		$11\frac{3}{4}$	180	
$1\frac{3}{4}$	210		12	172	
2	210		$12\frac{1}{4}$	178	
$2\frac{1}{4}$	210		$12\frac{1}{2}$	196	
$2\frac{1}{2}$	210		$12\frac{3}{4}$	218	
$2\frac{3}{4}$	210		13	218	
3	184		$13\frac{1}{4}$	218	
$3\frac{1}{4}$	176		$13\frac{1}{2}$	220	
$3\frac{1}{2}$	172		$13\frac{3}{4}$	200	
$3\frac{3}{4}$	164		14	178	
4	160		$14\frac{1}{4}$	164	
$4\frac{1}{4}$	164		$14\frac{1}{2}$	166	
$4\frac{1}{2}$	160		$14\frac{3}{4}$	162	
$4\frac{3}{4}$	160		15	160	
5	166		$15\frac{1}{4}$	162	
7		20 ccm 10% NaJ in	$15\frac{1}{2}$	162	
9	170	d. Vena jugularis	$15\frac{3}{4}$	162	

Versuch 8.

Kaninchen, 2000 g; 3 g Urethan intravenös.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen	Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
0	92		$3\frac{1}{4}$	94	
$\frac{1}{4}$		Einlauf von Adrenalinlösg. 0,3 ccm 0,00166% pro Minute = 0,005 mg pro Minute	$3\frac{1}{2}$	92	Einlauf von Adrenalinlösg. 0,3 ccm 0,00166% pro Minute = 0,005 mg pro Minute
$\frac{1}{2}$	92		$3\frac{3}{4}$	100	
$\frac{3}{4}$	108		4	110	
1	120		$4\frac{1}{4}$	122	
$1\frac{1}{4}$	124		$4\frac{3}{4}$	128	
$1\frac{1}{2}$	130		5	134	
$1\frac{3}{4}$	134		$5\frac{1}{4}$	136	
2	134		$5\frac{1}{2}$	138	
$2\frac{1}{4}$	134		$5\frac{3}{4}$	138	
$2\frac{1}{2}$	114		6	134	
3	98		$6\frac{1}{4}$	108	

Fortsetzung von Versuch 8.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen	Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
6½	92		73	106	
6¾	88		73¼	102	
7	80		73½	98	Einlauf von Adrenalinlösg.: 0,3 ccm 0,00166 % pro Min. = 0,005 mg pro Min.
59	80		73¾	96	
59¼		Einlauf von Adrenalinlösg.: 0,3 ccm 0,00166 % pro Min. = 0,005 mg pro Min.	74	107	
59½	92		74¼	117	
59¾	92		74¾	124	
60	100		75	126	
60¼	108		75¼	130	
60½	116		75½	130	
60¾	116		75¾	130	
61	122		76	132	
61¼	116		76¼	124	
61½	94		76½	108	
61¾	86		76¾	94	
62	84		77	84	
62¼	84		80		5 ccm 10 % NaJ in die Ohrvene
62½	82	Einlauf von Adrenalinlösg.: 0,3 ccm 0,00166 % pro Min. = 0,005 mg pro Min.	81	95	
62¾	80		81¼		Einlauf von Adrenalinlösg.: 0,3 ccm 0,00166 % pro Min. = 0,005 mg pro Min.
63	98		81½	100	
63¼	106		81¾	110	
63¾	112		82	120	
64	118		82¼	125	
64¼	122		82½	128	
64½	124		82¾	132	
64¾	124		83	132	
65	120		83¼	128	
65¼	96		83½	127	
65½	80		83¾	116	
65¾	83		84	102	
66	76		84¼	90	
70	89		84½	84	Einlauf von Adrenalinlösg.: 0,3 ccm 0,00166 % pro Min. = 0,005 mg pro Min.
70¼		Einlauf von Adrenalinlösg.: 0,3 ccm 0,00166 % pro Min = 0,005 mg pro Min. Außerdem 5 ccm 10 % NaJ in die Ohrvene	84¾	94	
70½	84		85	114	
70¾	93		85¼	122	
71	90		85¾	128	
71¼	106		86	128	
71½	116		86¼	132	
71¾	124		86½	132	
72	120		86¾	133	
72¼	124		87	124	
72½	128		87¼	124	
72¾	120		87½	102	

Fortsetzung von Versuch 8.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen	Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
$87^{3}/_{4}$	92		$143^{1}/_{4}$	90	
88	82		$143^{1}/_{2}$	90	Einlauf von Adrenalinlösg. 0,3 ccm 0,00166 % pro Minute = 0,005 mg pro Minute
140	96		$143^{3}/_{4}$	86	
$140^{1}/_{4}$		Einlauf von Adrenalinlösg. 0,3 ccm 0,00166 % pro Minute = 0,005 mg pro Minute	144	96	
$140^{1}/_{2}$	94		$144^{1}/_{4}$	107	
$440^{3}/_{4}$	100		$144^{3}/_{4}$	116	
141	107		145	113	
$141^{1}/_{4}$	117		$145^{1}/_{4}$	120	
$141^{1}/_{2}$	120		$145^{1}/_{2}$	122	
$141^{3}/_{4}$	124		$145^{3}/_{4}$	117	
142	124		146	111	
$142^{1}/_{4}$	124		$146^{1}/_{4}$	98	
$142^{1}/_{2}$	104		$146^{1}/_{2}$	88	
$142^{3}/_{4}$	96		$146^{3}/_{4}$	90	
143	86		147	88	

Versuch 9.

Kaninchen, ♂; 3 g Urethan intravenös.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen	Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
$^{1}/_{2}$	115		$6^{1}/_{4}$	133	
1	118	5 ccm 10 % NaJ in die Ohrvene	$6^{1}/_{2}$	138	
$1^{1}/_{2}$	114		$6^{3}/_{4}$	136	
2	114		7	132	
$2^{1}/_{4}$	114		8	139	
$2^{1}/_{2}$	114		$8^{1}/_{4}$	137	5 ccm 10 % NaJ in die Ohrvene
$2^{3}/_{4}$	114		$8^{1}/_{2}$	122	
3	112	Beginn d. Einlaufes von Adrenalinlösg. 0,3 ccm 0,00166 % pro Min. = 0,005 mg pro Minute	$8^{3}/_{4}$	125	
$3^{1}/_{4}$	124		9	132	
$3^{1}/_{2}$	139		$9^{1}/_{4}$	128	
$3^{3}/_{4}$	143		$9^{1}/_{2}$	130	
4	144		$9^{3}/_{4}$	137	
$4^{1}/_{4}$	144		10	137	Schluß d. Einlaufes der Adrenalinlösung
$4^{1}/_{2}$	139		$10^{1}/_{4}$	137	
$4^{3}/_{4}$	139		$10^{1}/_{2}$	110	
5	141		$10^{3}/_{4}$	88	
$5^{1}/_{4}$	142		11	72	
$5^{1}/_{2}$	141		$11^{1}/_{4}$	72	
$5^{3}/_{4}$	138		$11^{1}/_{2}$	68	
6	140				

Versuch 10.

Kaninchen, ♂, 2000 g; 4 g Urethan intravenös.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	In die linke Vena jugularis	In die rechte Vena jugularis
0	124		
1	126		
1¼	122		
1½	128		
1¾	130		
2	130		
2¼	130		
2½	128		
2¾	130	5,5 ccm 10% NaJ pro Minute	
3	130		
3¼	136		0,4 ccm 0,00166% = 0,0066 mg Adrenalin pro Minute
3½	136		
3¾	138		
4	140		
4¼	143		
4½	143		
4¾	140		
5	126		
7	104		
8	106		
8¼	108		
8½	105		
8¾	105		
9	105		
9¼	133		0,4 ccm 0,00166% Adrenalin = 0,0066 mg pro Minute
9½	128		
9¾	132		
10	138	4,5 ccm 10% NaJ pro Minute	
10¼	140		
10½	134		
10¾	126		
11	120		
11¼	116		
11½	113		
11¾	111		
12	112		
13	124		
14	124		

Versuch 11.

Kaninchen, 2150 g; hat 4 Tage lang je 1,0 g NaJ in 10%iger Lösung innerlich erhalten, kurz vor dem Versuch ebenfalls 1,0 g NaJ innerlich; 1,5 g Urethan intravenös.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen	Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
0	100		6 1/2	90	
1/4	104		6 3/4	98	
1/2	98		7	104	Einlauf von Adrenalinlösg.: 0,3 ccm 0,00166 % pro Min. = 0,005 mg pro Min.
3/4	104		7 1/4	113	
1	112	Einlauf von Adrenalinlösg.: 0,3 ccm 0,00166 % pro Min. = 0,005 mg pro Min.	7 1/2	120	
1 1/4	116		7 3/4	118	
1 1/2	118		8	114	
1 3/4	126		8 1/4	114	
2	122		8 1/2	114	
2 1/4	126		8 3/4	104	
2 1/2	134		9	88	
2 3/4	108		9 1/4	84	
3	90		9 1/2	82	
6	88		9 3/4	99	Sensibler Reiz: Nase, faradischer Strom (R.-A. 0)
6 1/4	88		10	88	
			10 1/4	88	

Versuch 12.

Kaninchen, 2500 g; Harn im Käfig aufgefangen. Als Futter Runkeln, Heu, Kleie. Frißt während des Versuches schlecht.

Tag	Zeit	Harn ccm	Zucker %	Zucker g	Eiweiß	Jod	Bemerkungen
I.	1h						100 ccm 1% NaJ + 0,1% J innerlich + 3 ccm Adrenalin subkutan (1 : 1000)
	6h	76	1,2786	1,0485	—		
II.							Frißt schlecht, Schnupfen
III.							» » »
IV.							» » »
V.	9h	185	0,4781	0,8845	—	+ + +	
	1h	35	—	—	—	(+)	
VI.	1h	35	—	—	—	—	Zusammen: 1,9330 g Zucker
	1h						100 ccm 0,9% NaCl innerlich + 3 ccm Adrenalin subkutan (1 : 1000)
VII.	9h	64	0,3888	0,2488	—		
	6h	35	—	—			
VIII.	12h	16	—	—			Zusammen: 0,2488 g Zucker

Versuch 13.

Kaninchen, 1900 g; $10\frac{1}{2}$ Uhr 100 ccm 2 % NaJ + 0,1 % J in den Magen; 3 Uhr 2 ccm Adrenalin 1 : 1000 subkutan; 4 Uhr 44 ccm Harn, Zucker = —; 5 Uhr 18 ccm Harn, Zucker = + +; 6 Uhr 50 ccm Harn, Zucker = +.

Versuch 14.

Kaninchen, 2100 g; 11 Uhr 100 ccm 2 % NaJ + 0,1 % J in den Magen; 5 Uhr 2 ccm Adrenalin 1 : 1000 subkutan; lebt am nächsten Morgen noch; 10 Uhr tot; Harn im ganzen 90 ccm, Zucker = +.

Versuch 15.

Kaninchen, 1200 g; 12 Uhr 50 ccm 1 % KJ + 0,6 % J in den Magen; 4 Uhr 40 ccm blutiger Harn; enteiweißt, Zucker = —; 1,2 ccm Adrenalin 1 : 1000 subkutan; tags darauf tot; 60 ccm blutiger Harn; enteiweißt, Zucker = + +.

Versuch 16.

Ein Frosch erhält $\frac{1}{2}$ g NaJ in 10 % Lösung in den Rückenlymphsack, ebenso ein zweiter und dritter; letzterer 1 g. Sie werden nach $\frac{1}{2}$ Stunde getötet. Die enukleierten Bulbi kommen in Adrenalinlösung 1 : 10 Millionen, 1 : 1 Million und 1 : 100000, d. h. von jedem Frosch ein Auge in eine dieser Lösungen; das andere Auge jeden Frosches kommt in 0,6 %ige NaCl-Lösung zum Vergleich der Pupillenweite. In dieselben Adrenalinlösungen und Kochsalzlösungen kommen die Bulbi von drei normalen Fröschen. Es wird die relative Erweiterung der Pupillen (immer gegen die der anderen Seite, die in Kochsalzlösung liegt), verglichen. Die normalen Augen und die der Jodtiere erweitern sich nach 4 Stunden in der Adrenalinlösung 1 : 10 Millionen, kaum gegenüber den in Kochsalz liegenden Pupillen der anderen Seite; die in Adrenalinlösung 1 : 1 Million liegenden sind beide (die Jodpupille und die normale) stark erweitert gegenüber der der anderen Seite in Kochsalzlösung; ebenso die Pupillen in der Lösung 1 : 100000; beide stark, aber noch nicht maximal erweitert. Es bleiben also die Pupillen der mit Jodnatriumlösung behandelten Frösche in der Erweiterung gegen normale Froschaugen nicht zurück, wenn man sie in Adrenalinlösungen verschiedener Konzentrationen bringt.

Versuch 17.

Froschbulbi kommen in Lösungen von Adrenalin 1 : 1 Million, die einmal mit 0,6 % Kochsalz, das andere Mal mit 2 % JNa hergestellt sind. Nach $\frac{1}{4}$ Stunde ist eine Erweiterung in beiden Lösungen kaum bemerkbar, nach $\frac{1}{2}$ Stunde in beiden Lösungen deutliche Erweiterung.

Versuch 18.

Bulbus I eines Frosches wird in Rinderserum, das Adrenalin 1 : 100000 enthält, gelegt; Bulbus II in die gleiche Lösung + 0,2 ccm 0,5 %igem Jod (in Jodkali) auf 10 ccm Serum. Nach einer $\frac{1}{4}$ Stunde sind beide gleich erweitert, nach einer $\frac{1}{2}$ Stunde sind beide stark erweitert, beide gleich.

Dies würde auf 100 ccm Blut 10 ccm 0,1 % Jod entsprechen. (Diese Konzentration zerstört also das Adrenalin im Serum nicht.)

Versuch 19.

(Kontrolle zu 18.) Bulbus I kommt in Kochsalzlösung mit Adrenalin 1 : 100000, Bulbus II in dieselbe Lösung + 0,1 ccm 0,5 %igem Jod (in Jodkali) auf 5 ccm. Nach einer 1/4 Stunde Pupille I sehr weit, Pupille II eng; nach einer 1/2 Stunde Pupille I maximal, Pupille II eng. (Dieselbe Jodkonzentration zerstört also in Kochsalzlösung das Adrenalin.)

Versuch 20.

(Kontrolle zu 18.) Bulbus I wird in Kochsalzlösung ohne Adrenalin gelegt, Bulbus II in Kochsalzlösung mit Adrenalin 1 : 100000 + 0,1 ccm 0,5 %igem Jod (in Jodkali) auf 5 ccm. Nach einer 1/4 Stunde, einer 1/2 Stunde und einer ganzen Stunde sind beide Pupillen gleich eng. (Die in Serum nicht wirksame Jodmenge hat in Kochsalzlösung das Adrenalin zerstört.)

Versuch 21.

Bulbus I eines Frosches kommt in Rinderserum mit Adrenalin 1 : 100000, Bulbus II in dieselbe Flüssigkeit + 2 Tropfen 5 %iger Jodlösung (in Jodkali) auf 7,5 ccm Serum; nach einer 1/2 Stunde ist Pupille I erweitert, Pupille II eng, vielleicht eine Spur erweitert. Diese Konzentration an Jod entspricht auf 100 ccm Blut 66 ccm einer 0,1 %igen Jodlösung (= Adrenalinzerstörung).

Versuch 22.

Bulbus I wird in Rinderserum mit Adrenalin 1 : 100000 gelegt, Bulbus II in dieselbe Flüssigkeit + 5 Tropfen 5 %igem Jod (in Jodkali) auf 5 ccm Serum; nach einer 1/2 Stunde Pupille I stark erweitert, Pupille II eng; nach einer ganzen Stunde Pupille I stark erweitert, Pupille II eng. (Überschuß von Jod ist also auch in Serum zur Adrenalinzerstörung geeignet.)

Versuch 23.

(Kontrolle zu 22.) Bulbus I kommt in Kochsalzlösung ohne Adrenalin, Bulbus II in Kochsalzlösung mit Adrenalin 1 : 100000 + 5 Tropfen 5 %igem Jod (in Jodkali). Nach einer 1/4 Stunde, einer 1/2 Stunde und einer ganzen Stunde sind beide Pupillen gleich eng. Darauf wird das erste Auge in dieselbe Adrenalinlösung, aber ohne Jodzusatz gebracht; nach einer 1/4 Stunde ist die Pupille stark, nach einer 1/2 Stunde maximal erweitert.

Literatur.

1. R. Hoffmann, Die Affinität des Adrenalins zu Jod. Münchener med. Wochenschr. 1909, Nr. 48, S. 2486. — 2. Jod und Blutdruck siehe u. a. Berg, Beiträge zur Pharmakologie des Jods. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 5, S. 329, 1876; Gumprecht, Die Bedeutung des Jods als Vasomotorenmittel. Verhandlungen des IX. Kongresses für innere Medizin, S. 261; Isaac und van den Velden, Untersuchungen über das Verhalten des Kreislaufes bei Zufuhr jodierter Eiweißkörper. Med.-naturwiss. Arch. Bd. 1, H. 1, S. 105, 1907. — 3. Straub, Über den Mechanismus der Adrenalinglykosurie. Münchn. med. Wochenschr. 1909, Nr. 10, S. 493. — 4. Kretschmer, Dauernde Blutdrucksteigerung durch Adrenalin und über den Wirkungsmechanismus des Adrenalins. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 57, S. 423, 1907. — 5. Venulet nnd Dmitrowsky, Über das Verhalten der chromaffinen Substanz der Nebennieren beim Hungern und unter dem Einfluß von Jodkali. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 63, S. 460, 1910.

V.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Über den intravitalen Eiweißabbau in der Leber sensibilisierter Tiere und dessen Beeinflussung durch die Milz.

Von

Masakadzu Hashimoto (Osaka) und **Ernst P. Pick.**

Mit 1 Figur.

Durch[1]) zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre wurde festgestellt, daß artfremdes Eiweiß, welches mit Umgehung des Digestionstraktes in den tierischen Körper eingeführt wird, von dem Organismus teils unverändert ausgeschieden, teils jedoch in niedere N-haltige Spaltprodukte abgebaut wird (Friedemann und Isaak[2]), Heilner[3]), Lommel[4]), Oppenheimer[5]), Cramer[6]), Michaelis und Rona[7]), de Waele und Vandevelde[8]), Schittenhelm und Weichardt)[9]). Man schloß aus dieser Tatsache, daß der tierische Organismus auch

1) Einige der nachfolgenden Untersuchungsergebnisse wurden bereits in der Diskussion zu Abderhaldens Vortrag am IX. internat. Physiologenkongreß in Groningen 2.—6. Sept. 1913 erwähnt, sowie im Zentralblatt für Physiologie Bd. 27, Nr. 16, vorläufig mitgeteilt.

2) Friedemann, U. und Isaak, S., Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. I, S. 513, 1905; Bd. III, S. 209, 1906; Bd. IV, S. 830, 1907.

3) Heilner, E., Zeitschr. f. Biolog. Bd. 50, S. 26, 1907 und Bd. 52, 1908, ferner Bd. 58, S. 333, 1912.

4) Lommel, F., Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 58, S. 50, 1907.

5) Oppenheimer, C., Hofmeisters Beiträge Bd. 4, S. 263, 1903.

6) Cramer, W., Journ. of physiol. Vol. 37, p. 146. 1908.

7) Michaelis und Rona, Pflügers Arch. Bd. 121, S. 163, 1908 u. Bd. 123, S. 406, 1908.

8) De Waele, H. und Vandevelde, A. J. J., Biochem. Zeitschr. Bd. 30, S. 227, 1911.

9) Schittenhelm, A. und Weichardt, W., Zeitschr. f. exper. Path. und Ther. Bd. 11, S. 68, 1912.

parenteral zugeführtes Eiweiß zu assimilieren vermag. Diese Ansicht gewann eine besondere Stütze durch den bedeutsamen Befund von Abderhalden und Pincussohn[1]), daß Blutplasma oder Blutserum von Tieren, welche mit artfremden oder blutfremden Eiweißkörpern vorbehandelt worden waren, die fermentative Fähigkeit gewann, Eiweißkörper und deren Spaltprodukte auch außerhalb des Körpers abzubauen.

Die durchgreifenden Änderungen, welche zweifellos der Organismus durch die genannte Form der Eiweißdarreichung in seinen fermentativen Eigenschaften erfährt, treten am augenfälligsten im anaphylaktischen Shock eiweißvorbehandelter Tiere hervor; es war naheliegend, beide Erscheinungen, Eiweißabbau und Shock, in einen ursächlichen Zusammenhang zu bringen, zumal eine Reihe experimentell erhobener Tatsachen (Befund von Eiweißspaltprodukten im Blute anaphylaktischer Tiere, Erzeugung charakteristischer Vergiftungssymptome durch Eiweißabbauprodukte) in diesem Sinne sich deuten ließ. Neuere Beobachtungen scheinen indessen darauf hinzuweisen, daß nicht allein das Blut und dessen Fermente an der Umstimmung des Körpers Anteil haben, sondern daß wahrscheinlich in den verschiedensten Zellen des Organismus hochgradige biologische Änderungen durch die Vorbehandlung mit Eiweiß (Sensibilisierung) vor sich gehen, welche sich in der verschiedensten Weise, meist aber im Sinne der Beschleunigung und Steigerung des Reaktionsablaufes mannigfacher Lebensprozesse äußern. Hier wäre vor allem zu erinnern an die intensive Steigerung der spezifischen Erregbarkeit der isolierten glatten Muskulatur des Darmes, des Uterus und der Bronchien von sensibilisierten Meerschweinchen und Katzen, wie sie in höchst interessanten Versuchen von Schultz[2]) und besonders von Dale[3]) festgestellt wurde. Versuche von Yamanouchi[4]), der die Nerven (Ischiadicus) vorbehandelter Kaninchen untersuchte, ergaben strenge spezifische Änderungen ihrer Erregbarkeit. Auch der

---

1) Abderhalden, E. u. Pincussohn, L., Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. 61, S. 200, 1909; Bd. 62, S. 243, 1909; Bd. 64, S. 100, 1910 sowie Abderhalden, E. und Weichardt, W., Bd. 62, S. 120, 1909. Siehe auch die Zusammenstellung der einschlägigen Literatur bei Abderhalden, Schutzfermente des tierischen Organismus, Berlin 1912; sowie W. Caspari im Handbuch der Biochemie, Ergänzungsband S. 78, 1913.

2) Schultz, W. H., Journ. of pharmac. and exper. therap. Vol. 1, p. 549, 1910 und Vol. 2, p. 221, 1910; Vol. 3, p. 299, 1912; ferner Hygienic Laboratory Bulletin Nr. 80, 1912.

3) Dale, H. H., Journ. of pharmac. and exper. therap. Vol. IV, p. 167, 1913.

4) Yamanouchi, T., Annales de l'Instit. Pasteur. T. 23, p. 577, 1909.

bemerkenswerte Abfall der Körpertemperatur, wie ihn H. Pfeiffer[1]) fand, sowie die Herabsetzung des Gesamtstoffwechsels (Loening[2]) im anaphylaktischen Shock weisen auf die große Empfindlichkeit der verschiedensten Körperzellen sensibilisierter Tiere gegenüber spezifischen Reizen hin.

Die Beeinflussung anderweitiger zellulärer Prozesse durch die Eiweißsensibilisierung schien daher nicht aussichtslos und wir wendeten unsere Aufmerksamkeit vor allem der Leber zu, da diese Drüse durch ihren maßgebenden Anteil am Gesamtstoffwechsel von vornherein in den Mittelpunkt des Geschehens bei eventuellen Änderungen des fermentativen Stoffwechsels gerückt ist. Zudem liegen über die Bedeutung der Leber beim Auslösen des anaphylaktischen Shockes wichtige Angaben von Manwaring[3]) sowie von Voegtlin und Bernheim[4]) vor, welche neuestens auch von Dale[5]) bestätigt worden sind; sie zeigen, daß bei Leberausschaltung aus dem Kreislauf beim Hunde der anaphylaktische Shock nicht erzeugt werden kann; ob auch bei der Anaphylaxie des Meerschweinchens die Leber eine Rolle spielt, ist unentschieden, da schon durch die Sensibilisierung der Bronchialmuskulatur unabhängig von der Leber (Dale) rasch der tödliche Lungenkrampf herbeigeführt wird.

Unsere erste Aufgabe bestand darin, die chemischen Vorgänge während der Eiweißsensibilisierung in der Leber zu studieren, und wir untersuchten zunächst mit Rücksicht auf die Möglichkeit, daß in der Leber sensibilisierter Tiere proteolytische Vorgänge sich abspielen, die in der Norm entweder überhaupt nicht oder nur in beschränktem Maße stattfinden, ob die Menge der stickstoffhaltigen Abbauprodukte intravital in der Leber normaler und eiweißsensibilisierter Tiere einen merklichen Unterschied aufweist. Zu diesem Zwecke wurden Meerschweinchen als die für die Eiweißsensibilisierung empfindlichsten Tiere mit 0,5 ccm nativem Pferdeserum subkutan injiziert, 3—68 Tage nach dieser Vorbehandlung durch Durchschneidung beider Karotiden entblutet und die sofort körperwarm entnommene, blasse Leber verarbeitet. Als Kontrolle diente die Leber unvorbehandelter Meerschweinchen, die in gleicher Weise getötet wurden. Die Tiere besaßen in der Regel das Gewicht von 250—300 g und wurden mit

---

1) Pfeiffer, H., Wiener klin. Wochenschr. 1909, Nr. 1, 36 u. 40; ferner Pfeiffer, H. und Mita, S., Zeitschr. f. Immunitätsforschung Bd. 4, S. 410, 1909 und Bd. 6, S. 18, 1910.

2) Loening, F., Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 66, S. 84, 1911.

3) Manwaring, W. H., Zeitschr. f. Immunitätsforschung Bd. 8, S. 1, 1910.

4) Voegtlin C. and Bernheim, Journ. of pharmacol. and exper. therap. 1911, Nr. 6.

5) Dale, H. H., a. a. O.

gleichem Futter — Hafer mit Kohlblättern — genährt; die Freßlust der vorbehandelten Tiere unterschied sich in nichts von den normalen.

Die Leber jedes einzelnen Tieres gelangte für sich in folgender Weise zur Untersuchung: das Organ wurde nach Entfernung der Ligamente ohne Waschen in einer kleinen Reibschale mit dem Pistill zu einem feinen, halbflüssigen Brei zerrieben und durch ein trockenes feines Metallsieb getrieben; der erhaltene sirupöse Organbrei wurde in drei Portionen geteilt und jede in einem größeren, etwa 20—30 ccm fassenden Wägegläschen genau abgewogen; das Gewicht einer jeden Portion betrug etwa 1,5—2 g.

Während zwei Portionen sofort zur Bestimmung des Gesamtstickstoffs und des Stickstoffs der nicht durch Hitze koagulablen Stickstoffkörper (unkoagulabler Stickstoff) herangezogen wurden, wurde die dritte Portion im Wägegläschen nach Zusatz von einer kleinen Menge 0,9%iger Kochsalzlösung und 2 ccm Toluols mit einem Glasstäbchen bis zur gleichmäßigen Verteilung vorsichtig durchgerührt, der Glasstab mit der Kochsalzlösung abgespült und das Ganze bis zu dem zehnfachen Volumen des Gewichtes der betreffenden Leberportion mit 0,9%iger Kochsalzlösung aufgefüllt; diese Probe wurde im geschlossenen Wägegläschen im Brutschrank bei 37° der Autolyse überlassen.

Der Gesamtstickstoff der ersten Portion wurde nach Kjeldahl bestimmt; die Entleerung des Leberbreies aus dem Wägegläschen in den Zersetzungskolben gelingt leicht mit Hilfe eines feinen Glasstäbchens, wobei die letzten Reste des Breies quantitativ mit destilliertem Wasser in den Kolben gespült werden. Die Bestimmung des unkoagulablen Stickstoffs der zweiten Portion wurde derart vorgenommen, daß der abgewogene Leberbrei aus dem Wägegläschen quantitativ in ein dünnwandiges Becherglas gespült und darin der auf etwa 60—70 ccm mit destilliertem Wasser verdünnte Organbrei nach Zusatz von zwei Messerspitzen festen Kochsalzes und einiger Tropfen Essigsäure (bis zur schwachsauren Reaktion der Flüssigkeit) koaguliert; die Koagulation wurde stets im kochenden Wasserbad so lange vorgenommen, bis das geronnene Eiweiß in groben Flocken am Boden des Becherglases sich sammelte, während die überstehende Flüssigkeit völlig klar blieb; die letztere war leicht hellgelb gefärbt und durfte keine Spur einer Opaleszenz zeigen[1]); die hierzu nötige

1) Kontrollversuche haben im übrigen ergeben, daß selbst leicht opale Flüssigkeiten gegenüber völlig klaren Lösungen keinen wesentlichen Unterschied im N-Gehalt aufwiesen, so daß die Opaleszenz nicht auf unvollständiger Eiweißkoagulation, sondern wahrscheinlich auf dem Glykogengehalte der Leber beruht.

Erhitzungsdauer betrug 20—35 Minuten. Dieses alte Salkowskische Koagulationsverfahren lieferte uns bei sorgfältigem Arbeiten durchaus zuverlässige und gleichmäßige Werte und bot gegenüber anderen Koagulationsmethoden den Vorteil, daß Verluste an unkoagulablem Eiweiß-N, die bei anderen Verfahren durch Mitgerissenwerden in kolloidale Niederschläge oder Aussalzen eintreten können, vermieden wurden. Die koagulierte Flüssigkeit wurde in einem Meßkolben auf 100 ccm aufgefüllt, filtriert und je 25 ccm des Filtrates zur N-Bestimmung nach Kjeldahl verwendet; alle Bestimmungen wurden doppelt ausgeführt; die Titration erfolgte mit $^1/_{10}$ NH_2SO_4 und $^1/_{10}$ N NaOH unter Benutzung von Cochenille als Indikator. Coccidienkranke Lebern, denen wir hier und da begegneten, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen, da es sich zeigte, daß dieselben von vornherein einen höheren Gehalt an unkoagulierbaren N-haltigen Stoffen aufwiesen.

Die Verarbeitung der der Autolyse unterworfenen dritten Portion soll in einer späteren Mitteilung gesondert besprochen werden.

I. Über das Verhältnis des unkoagulablen Stickstoffs zu dem Gesamtstickstoff der normalen Meerschweinchenleber.

Die in der eben geschilderten Weise durchgeführte Verarbeitung der Lebern von acht etwa 250 g schweren, frisch entbluteten Meerschweinchen, die keinerlei Vorbehandlung erfahren haben, ergab nachfolgende Resultate. Da das Durchschnittsgewicht einer Meer-

Tabelle 1.

Versuchs-Nr.	Gesamtstickstoff in 10 g Leberbrei in g	Nichtkoagulabler Stickstoff in 10 g Leberbrei in g	Prozentgehalt des Gesamtstickstoffs	Prozentgehalt des nichtkoagulablen Stickstoffs	Prozentverhältnis des nichtkoagulablen zu dem Gesamtstickstoff
1.	0,35496	0,02275	3,55	0,23	6,41
2.	0,36882	0,03105	3,69	0,31	8,42
3.	0,25657	0,01859	2,57	0,19	7,24
4.	0,37110	0,03094	3,71	0,31	8,34
5.	0,34655	0,02500	3,47	0,25	7,21
6.	0,37696	0,03577	3,77	0,36	9,48
7.	0,34110	0,02797	3,41	0,28	8,20
8.	0,35871	0,02995	3,59	0,30	8,34

schweinchenleber etwa 10 g beträgt, sind der besseren Übersicht wegen die erhaltenen Stickstoffwerte auf 10 g Feuchtgewicht des zur Analyse verwendeten Organbreies berechnet.

Es enthält somit die normale Meerschweinchenleber im Durchschnitt etwa 3,47 % an Gesamtstickstoff und 0,28 % an Stickstoff nicht koagulierbarer Körper, bezogen auf das Gewicht des frischen Organbreies, so daß unter der gegebenen Fütterung (Haferfütterung mit Kohlblättern) und dem entsprechenden Gewicht der Tiere der unkoagulierbare Stickstoff etwa 8 % des Gesamtstickstoffs in der normalen Meerschweinchenleber beträgt. Wie man aus den Zahlen der letzten Kolumne der angeführten Versuchsreihe ersieht, schwankt das Prozentverhältnis des unkoagulablen Stickstoffs zum Gesamtstickstoff bei der Leber der untersuchten acht Tiere zwischen 6,41 als niedrigsten und 9,48 % als höchsten Wert. Es ist selbstverständlich, daß diese Zahlen nur für die Meerschweinchenleber gelten, und daß für andere Tierarten sich wieder andere Werte ermitteln lassen; so schwankt z. B. nach Schlesinger[1]) die Menge des nichtkoagulablen Leberstickstoffs bei normalen erwachsenen Kaninchen im Durchschnitt zwischen 15—20 % und soll bei neugeborenen Tieren sogar 60 % des Gesamtstickstoffs erreichen; wir selbst trafen bei der Untersuchung von Lebern normaler Mäuse ebenfalls 17,5—18 % des Gesamtstickstoffs an unkoagulablem Stickstoff an.

II. Über das Verhältnis des unkoagulablen Stickstoffs zu dem Gesamtstickstoff in der Leber von mit Pferdeserumeiweiß sensibilisierten Meerschweinchen.

Die Untersuchungen der Lebern dieser Versuchsreihe wurden in der gleichen Weise wie die vorhergehenden ausgeführt; alle Meerschweinchen wurden mit 1/2 ccm nativem Pferdeserum subkutan vorbehandelt und nach 14—20 Tagen durch Entbluten getötet. Die Resultate der Leberanalysen von acht Meerschweinchen sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

---

1) Schlesinger, E., Hofmeisters Beiträge Bd. 4, S. 87, 1904.

Tabelle 2.

Versuchs-Nr.	Anzahl der seit der Vorbehandlung verflossenen Tage	Gesamt-N in 10 g Leberbrei in g	Nichtkoagulabler N in 10 g Leberbrei in g	Prozentgehalt des Gesamt-N	Prozentgehalt des nichtkoag. N	Prozentverhältnis des nichtkoag. zu dem Gesamt-N
1.	14	0,38807	0,09269	3,88	0,93	23,89
2.	14	0,37608	0,08591	3,76	0,86	22,87
3.	15	0,40146	0,07912	4,01	0,79	19,71
4.	16	0,28587	0,06770	2,86	0,68	23,68
5.	18	0,30857	0,06263	3,09	0,63	20,29
6.	20	0,37141	0,07519	3,71	0,75	20,09
7.	14	0,37107	0,09003	3,71	0,90	24,25
8.	15	0,36578	0,07715	3,66	0,77	21,09

Es ergibt sich bei Übersicht dieser Tabelle, daß der Gesamtstickstoff des Leberbreies der sensibilisierten Tiere gegenüber unvorbehandelten Meerschweinchen keinerlei Änderung erfahren hat, daß aber der Gehalt der sensibilisierten Meerschweinchenleber an Stickstoff nichthitzekoagulabler Körper in allen Versuchen beinahe auf das Dreifache des Gehaltes normaler Meerschweinchenlebern gestiegen ist; während bei den letzteren nur etwa 8 % des Gesamt-N dem unkoagulablen Stickstoffanteil angehören, steigt dieses Prozentverhältnis in der vorbehandelten Leber auf etwa **22 %** im Mittel, wobei der niedrigste Wert 19,71, der höchste 24,25 % beträgt. Der besseren Übersicht wegen seien die Durchschnittswerte beider Versuchsreihen in nachfolgender Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 3.

Durchschnittswerte der Leberanalysen normaler und sensibilisierter Meerschweinchen.

	Gesamt-N in 10 g Leberbrei in ccm $^1/_{10}$ N — H_2SO_4	Gesamt-N in 10 g Leberbrei in g	Nichtkoagulabl. N in 10 g Leberbrei in ccm $^1/_{10}$ N — H_2SO_4	Nichtkoagulabl. N in 10 g Leberbrei in g	Prozentgehalt des Gesamt-N	Prozentgehalt des nichtkoagulabl. N	Prozentverhältnis des nichtkoag. zu dem Gesamtstickst.
unvorbehandelte Meerschweinchen	247,75	0,34686	19,82	0,02776	3,47	0,28	**8,08**
sensibilisierte Meerschweinchen	256,09	0,35853	56,28	0,07880	3,58	0,79	**21,98**

Bei unverändertem Gesamtstickstoff zeigt demnach die Leber sensibisierter Meerschweinchen eine augenfällige Anreicherung an stickstoffhaltigen Stoffen, die den genuinen Eiweißkörpern nicht angehören, sondern wahrscheinlich Eiweißspaltprodukte darstellen, deren nähere Charakterisierung später erfolgen soll.

Diese Vermehrung stickstoffhaltiger Spaltprodukte in der Leber eiweißvorbehandelter, frisch getöteter Tiere würde von vornherein mit der Annahme jener Autoren gut übereinstimmen, welche den Abbau des eingeführten artfremden Eiweißes bei der Immunisierung voraussetzen und denselben mit dem Auftreten der Überempfindlichkeit in ursächlichen Zusammenhang bringen. Indessen zeigt schon die Berechnung der eingeführten Eiweißmengen und ein Vergleich derselben mit der gefundenen Zunahme an nicht koagulablem Leberstickstoff, daß die letztere unmöglich auf den Abbau des zur Vorbehandlung verwandten artfremden Eiweißes zurückgeführt werden kann. Berechnet man den Eiweißgehalt des Pferdeserums zu 8%, so enthält 0,5 ccm desselben 0,04 g Eiweiß, entsprechend einer Stickstoffmenge von 0,0064 g; selbst unter der sicher unzutreffenden Annahme, daß diese gesamte, subkutan injizierte Eiweißmenge in Form von Eiweißspaltprodukten in der Leber angehäuft würde, könnte sie nur eine kaum nennenswerte Vermehrung von etwa 2% an unkoagulablem Leberstickstoff bedingen. Dazu kommt noch, daß es uns gelang, eine ebenso bedeutende Zunahme stickstoffhaltiger Spaltprodukte in der Leber auch bei jenen Tieren nachzuweisen, deren Vorbehandlung mit einer einmaligen subkutanen Injektion von 0,001 ccm Pferdeserum, entsprechend einer Eiweißmenge von 0,00008 g und einer Stickstoffmenge von 0,0000128 g, durchgeführt worden war. Die entsprechenden Daten gehen aus nachfolgender Tabelle hervor.

Tabelle 4.

Versuch Nr.	Anzahl der seit d. Vorbehandlung verfloss. Tage	Gesamt-N in 10 g Leberbrei g	Nichtkoag. N in 10 g Leberbrei g	Gehalt des Gesamt-N %	Gehalt des nichtkoag. N %	Verhältnis des nichtkoag. zu d. Gesamt-N %
1	14	0,28455	0,04640	2,85	0,46	16,31
2	15	0,26624	0,04263	2,66	0,43	16,01
3	18	0,34987	0,06858	3,50	0,69	19,60
4	21	0,29878	0,06202	2,99	0,62	20,75
5	21	0,26171	0,06254	2,62	0,63	23,89
Im Mittel	14–21	0,29223	0,05643	2,92	0,57	**19,31**

Es unterliegt daher keinem Zweifel, daß die vorgefundenen Eiweißspaltprodukte in der Leber eiweiß-sensibilisierter Tiere nicht von dem zur Vorbehandlung benützten artfremden Eiweiß abstammen, sondern nur durch Zerfall des arteigenen Eiweißes unter der Einwirkung der Eiweißvorbehandlung entstanden sein können. Die letzte Versuchsreihe zeigt außerdem, daß schon eine einmalige Injektion von Hundertsteln eines Milligrammes artfremden Eiweißes genügt, um diesen höchst merkwürdigen Abbau des Körpereiweißes qualitativ und quantitativ in derselben Weise herbeizuführen, wie die in den früheren Versuchsreihen benützte 500fach größere Eiweißmenge; bedenkt man, daß die Sensibilisierung noch mit weit geringeren Eiweißmengen, als sie hier verwendet worden sind, gelingt, so erhält man eine Vorstellung darüber, wie hoch empfindlich der tierische Eiweißstoffwechsel gegenüber Eingriffen dieser Art ist. Da nicht allein körperfremdes Eiweiß, sondern, wie zahlreiche Erfahrungen bei Verwendung von körpereigenen Organextrakten lehren, schon körpereigene, jedoch blutfremde Eiweißkörper zu sensibilisieren vermögen, ist es naheliegend, analoge Eiweißzerfallsprozesse auch bei denjenigen teils physiologischen (Schwangerschaft), teils pathologischen Zuständen zu vermuten, bei denen blutfremdes Eiweißmaterial in Zirkulation gesetzt wird; da schon die geringsten Mengen tiefgreifende Veränderungen im normalen Eiweißabbau setzen, erscheint es leicht begreiflich, daß derartige Prozesse schon frühzeitig eine gewaltige Umstimmung des normalen Eiweißstoffwechsels herbeiführen können, und es wird Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, festzustellen, ob nicht bei derartigen Prozessen, wie bei der Schwangerschaft, dem Tumorwachstum (Krebskachexie), manchen Vergiftungen (Phosphor, Arsen) und Infektionen analoge Veränderungen im Organeiweißhaushalte vorliegen, wie sie bei der Eiweißsensibilisierung künstlich erzeugt werden können.

Wie später noch gezeigt werden soll, ist von allen Organen hauptsächlich die Leber an der Bildung der bei der Eiweißsensibilisierung auftretenden Eiweißspaltprodukte beteiligt; es wird daher von besonderem Interesse sein, speziell die mit dem Eiweißabbau in der Leber einhergehenden pathologischen Prozesse, wie die akute gelbe Leberatrophie und akute Phosphorvergiftung auf ihre Beziehung zu den eben erörterten Erscheinungen zu prüfen.

III. Über das Verhalten des »unkoagulablen« Stickstoffes in Nieren, Milz, Gehirn und Blut normaler und sensibilisierter Meerschweinchen.

Die ansehnliche Vermehrung der unkoagulablen Eiweißkörper in der Leber sensibilisierter Tiere regte zu gleichartigen Untersuchungen anderer Organe vorbehandelter Meerschweinchen an, um zunächst zu entscheiden, ob der in der Leber vorhandene Eiweißzerfall auch die anderen Organe betrifft oder der Leber allein oder vorzugsweise eigentümlich ist. Zu diesem Behufe wurden in derselben Weise, wie bei der Leber die Nieren, die Milz und das Gehirn sowohl normaler als auch mit Pferdeserum vorbehandelter Meerschweinchen untersucht; die Untersuchung des Gehirns wurde deshalb durchgeführt, weil nach Abelous und Bardier[1]) im Gefolge einer Antigeninjektion Änderungen im Zentralnervensystem eintreten sollen, die sich nach neuesten Angaben von Soula, bei Verwendung von Ovalbumin und Urohypotensin als Antigen, in einer »Autoproteolyse der nervösen Zentren« äußern. Besondere Aufmerksamkeit wurde auch der Blutuntersuchung zugewandt, weil einige, einander allerdings widersprechende Angaben über das Auftreten von Biuretreaktion gebenden Eiweißspaltprodukten im Blute anaphylaktischer Tiere vorliegen und die Möglichkeit des Erscheinens derartiger Produkte im Blute schon während der Sensibilisierung gegeben war. Die Untersuchung des Blutes fand derart statt, daß die Tiere aus der Carotis entblutet worden sind und das sofort defibrinierte Blut in gleicher Weise, wie die Organe der Stickstoffbestimmung und Koagulation unterzogen worden sind; für je eine Bestimmung wurden stets 4 ccm des defibrinierten Blutes verwendet. Die genaueren Versuchsdaten sowie die Analysenergebnisse sind aus den folgenden tabellarischen Zusammenstellungen ersichtlich.

Die Analysen der untersuchten Organe zeigen übereinstimmend, daß in keinem derselben nach der Sensibilisierung der Meerschweinschen mit Pferdeserum eine nennenswerte Änderung im Gehalte der unkoagulablen Eiweißkörper gegenüber der Norm eingetreten war und daß auch die Verteilung der hitzekoagulablen und ungerinnbaren Proteine im Blute der vorbehandelten und normalen Tiere dieselbe ist; insbesondere aber haben sich für eine, übrigens von vornherein wenig

1) Abelous, J. E. und Bardier, Compt. rend. d. l'Academ. des sciences T. **154**, p. 1529; Soula, L. C., ebenda T. **156**, p. 1258.

Tabelle 5.

Untersuchungen der Nieren bei normalen und sensibilisierten Meerschweinchen.

Versuchs-nummer	Gesamt-stickstoff in 2,5 g Nierenbrei g	Unkoagul. Stickstoff in 2,5 g Nierenbrei g	% d. G.-N zu dem feuchten Nierenbrei	% des unkoag. N zu dem Nierenbrei	% des unkoagul. Stick-stoffs z. Gesamt-stickstoff	Tage nach der Injek-tion
Norm. Nr. 1	0,06346	0,01232	2,54	0,49	19,41	—
» Nr. 2	0,06990	0,01400	2,80	0,56	20,29	—
» Nr. 3	0,07058	0,01336	2,82	0,53	18,93	—
» Nr. 4	0,06783	0,01621	2,82	0,65	23,90	—
Durchschnittl. Wert	48,53 ccm $\frac{N}{10}$ $H_2SO_4 = 0,06794$	9,98 ccm $\frac{N}{10}$ $H_2SO_4 = 0,01397$	2,75 %	0,56 %	20,63 %	—
Sensibil. Nr. 1	0,06790	0,01686	2,72	0,67	24,83	14
» Nr. 2	0,09361	0,02353	3,74	0,94	25,14	15
» Nr. 3	0,07469	0,01551	2,99	0,62	20,77	18
» Nr. 4	0,06748	0,01726	2,70	0,70	25,57	15
Durchschnittl. Wert	54,22 ccm $\frac{N}{10}$ $H_2SO_4 = 0,07592$	13,06 ccm $\frac{N}{10}$ $H_2SO_4 = 0,01829$	3,04 %	0,73 %	24,08 %	—

Tabelle 6.

Untersuchungen der Milzen bei normalen und sensibilisierten Meerschweinchen.

5 normale Milzen 4 sensibili-sierte Milzen	Gesamt-stick-stoff in 2 g Milz g	Unkoag. Stick-stoff in 2 g Milz g	Prozentgehalt des Gesamt-N zu dem Milz-gewicht	Prozentsatz d. unkoagul. N z. dem Milz-gewicht	Prozentsatz d. unkoagul. N zu dem Gesamt-N
5 normale Meerschwein-chenmilzen	0,05416	0,01260	2,71 %	0,63 %	23,26 %
4 sensibilis. Meerschwein-chenmilzen (14 Tage nach der Inj.)	0,06256	0,01505	3,13 %	0,74 %	24,06 %

Tabelle 7.

Untersuchungen des Gehirns normaler und sensibilisierter Meerschweinchen.

Versuchs-nummer	Gesamt-stickstoff in 3 g Gehirn g	Unkoagul.-N in 3 g Gehirn g	% Gesamt-N zu d. feucht. Gehirnbrei	% d. unkoagul. N z. d. feucht. Gehirnbrei	% des unkoagul. N z. d. Gesamt-N	Tage nach der Injektion
Norm. Nr. 1	0,05103	0,01002	1,70	0,33	19,64	—
» Nr. 2	0,05175	0,01072	1,72	0,36	20,71	—
» Nr. 3	0,05118	0,00911	1,71	0,30	17,80	—
Durchschnitt	36,64 ccm $\frac{N}{10}$ H_2SO_4	7,11 ccm $\frac{N}{10}$ H_2SO_4	1,71 %	0,33 %	19,38 %	—
Sensibil. Nr. 1	0,05974	0,00958	1,99	0,32	16,01	14
» Nr. 2	0,05866	0,00714	1,96	0,24	12,17	18
» Nr. 3	0,04897	0,00899	1,63	0,30	18,15	20
Durchschnitt	43,19 ccm $\frac{N}{10}$ H_2OS_4	6,12 ccm $\frac{N}{10}$ H_2SO_4	1,86 %	0,29 %	15,46 %	—

Tabelle 8.

Untersuchungen des Blutes bei normalen und sensibilisierten Meerschweinchen.

Versuchs-nummer	Gesamtstickstoff in 4 ccm defibrinierten Blutes g	Unkoagul. N in 4 ccm defibrinierten Blutes g	Prozentgeh. des unkoagul. N zum Gesamt-N	Tage n. der Injektion v. Pferdeserum
Norm Nr. 1	0,13272	0,00708	5,33	—
» Nr. 2	0,10234	0,00504	4,92	—
» Nr. 3	0,11368	0,00672	5,91	—
» Nr. 4	0,09800	0,00616	6,29	—
Durchschnitt	= 0,11168 N = 79,78 ccm $\frac{N}{10}$ H_2SO_4	= 0,00625 N = 4,45 ccm $\frac{N}{10}$ H_2OS_4	5,61 %	—
Sensibil. Nr. 1	0,08680	0,00504	5,81	14
» Nr. 2	0,12628	0,00728	5,76	18
» Nr. 3	0,11312	0,00644	5,69	21
» Nr. 4	0,11088	0,00728	6,57	21
Durchschnitt	0,10927 N = 78,05 ccm $\frac{N}{10}$ H_2SO_4	0,00651 N = 4,65 ccm $\frac{N}{10}$ H_2SO_4	5,96 %	—

wahrscheinliche, Steigerung der Proteolyse im Zentralnervensystem der sensibilisierten Meerschweinchen keinerlei Anhaltspunkte ergeben. Die in den untersuchten Organen und im Blute gefundenen geringen Differenzen bei den vorbehandelten und unvorbehandelten Tieren entsprechen individuellen Schwankungen und können in keiner Weise mit den großen, bei der Leber erhaltenen Unterschieden verglichen werden. Bemerkenswert ist das negative Ergebnis bei der Milz, der man, wie den lymphoiden Organen überhaupt, ursprünglich bei der Antikörperbildung eine Rolle zugeschrieben hatte; nach den hier vorliegenden Befunden beteiligt sich die Milz in direkter Weise jedesfalls nicht an dem durch die Eiweißsensibilisierung angeregten Eiweißabbau. In jüngster Zeit haben Auer und van Slyke[1]) auch Herz und Lunge von im anaphylaktischen Shock zugrunde gegangenen Meerschweinchen in bezug auf das Vorhandensein von Eiweißspaltungsprodukten mit negativem Resultat untersucht. Sieht man ab von der hier nicht näher untersuchten quergestreiften Muskulatur und einigen Organen (Schilddrüse, Nebennieren, Hypophyse), für deren direkte Beteiligung an den hier in Frage stehenden Beobachtungen kein Grund vorliegt, so ergibt sich aus den angeführten Befunden, daß die Leber ausschließlich oder wenigstens in hervorragendstem Maße den durch die Eiweißsensibilisierung hervorgerufenen Abbau des Körpereiweißes besorgt.

IV. Über den zeitlichen Zusammenhang zwischen Sensibilisierung und dem Auftreten intravitaler Leberautolyse.

In den schon eingangs erwähnten Arbeiten von Friedemann und Isaak, insbesondere aber von Heilner wurde festgestellt, daß das auf subkutanem Wege eingeführte artfremde Eiweiß in den nächsten der Injektion folgenden 3 Tagen eine vermehrte Stickstoffausscheidung bedingt, aus der die relativ rasche Verbrennung der mit Umgehung des Darmkanals in die Gewebssäfte gelangten Eiweißes erschlossen wurde. Es war von Interesse, festzustellen, ob auch der von uns beobachtete Lebereiweißabbau im unmittelbaren Anschluß an die Eiweißinjektion einsetzt oder erst später, mit dem Beginn der Sensibilisierung und Immunkörperbildung, in Erscheinung tritt. Zu diesem Behufe wurden Meerschweinchen in der früher geschilderten Weise mit Pferdeserum vorbehandelt, in verschiedenen Zeiten nach der sensibilisierenden Injektion getötet und die Leber in der üblichen Weise verarbeitet; auf diese Weise wurden in fortlaufender Reihe

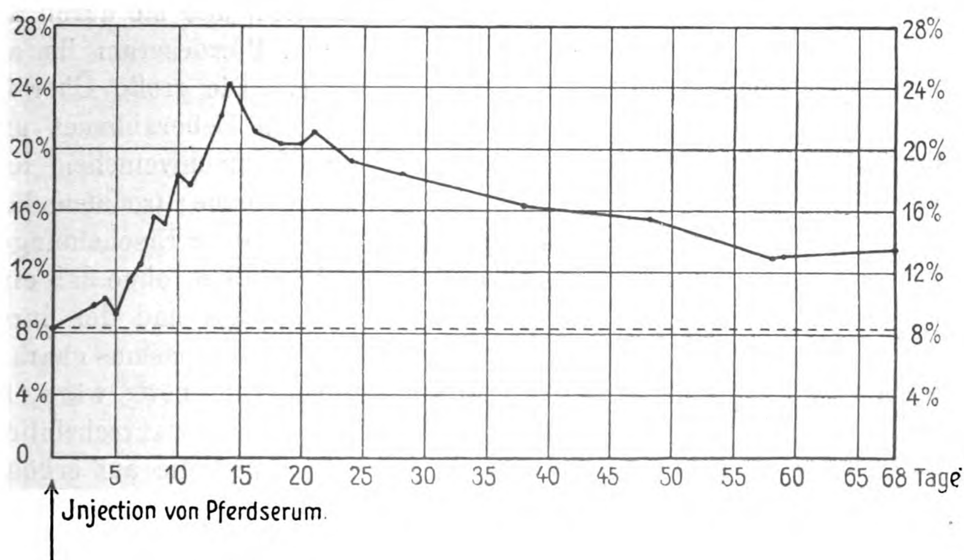
1) Auer und van Slyke, Zentralblatt f. Physiologie Bd. 27, 1913, S. 435.

Tiere mit 3—68tägigem Intervall nach der Eiweißinjektion untersucht. Die Resultate, die aus der nachfolgenden Tabelle 9 zu er-

Tabelle 9.

Versuchs-nummer	Gesamt-stickstoff in 10 g Leber g	% des Gesamt-N zum Leber-gewicht	unkoagulabler N in 10 g Leber g	% des unkoagulabl. N zum Leber-gewicht	% des unkoagulablen N zum Gesamt-N	Tage nach der Injektion
1	0,37239	3,72	0,03643	0,36	9,78	3
2	0,37715	3,77	0,03812	0,38	10,11	4
3	0,44154	4,42	0,04074	0,41	9,22	5
4	0,31726	3,17	0,03630	0,36	11,44	6
5	0,37841	3,78	0,04573	0,46	12,09	7
6	0,35985	3,60	0,04301	0,43	11,95	7
7	0,29878	2,99	0,04565	0,46	15,28	8
8	0,26171	2,62	0,04240	0,42	16,14	8
9	0,27922	2,79	0,04258	0,43	15,25	9
10	0,34489	3,45	0,06321	0,63	18,33	10
11	0,31725	3,17	0,05682	0,57	17,91	11
12	0,33252	3,32	0,06348	0,64	19,09	12
13	0,24568	2,46	0,05417	0,54	22,04	13
14	0,37107	3,71	0,09000	0,90	24,25	14
15	0,36578	3,66	0,07714	0,77	21,09	16
16	0,30856	3,09	0,06263	0,63	20,30	18
17	0,37141	3,71	0,07519	0,75	20,24	20
18	0,34443	3,44	0,07292	0,73	21,17	21
19	0,34987	3,50	0,06859	0,69	19,61	24
20	0,30724	3,07	0,05658	0,57	18,42	28
21	0,31052	3,11	0,05049	0,50	16,26	38
22	0,28338	2,83	0,04468	0,45	15,77	48
23	0,29948	2,99	0,03928	0,39	13,12	58
24	0,33538	3,35	0,04640	0,46	13,83	68

sehen sind, zeigen, daß vom 3.—5. Tage angefangen in einer allmählich bis zum 14. Tage ansteigenden Kurve (siehe Fig. 1) die Menge des unkoagulablen Stickstoffes in der Leber zunimmt, um dann langsam abzunehmen; die Vermehrung der stickstoffhaltigen Abbauprodukte ist jedoch selbst 68 Tage nach der Eiweißinjektion sehr deutlich nachweisbar und beträgt 13,83% gegenüber der normalen Durchschnittszahl von etwa 8% des Gesamtstickstoffs an unkoagulablen Abbauprodukten. Man ersieht zunächst aus dem Verlaufe dieser Eiweißabbaukurve auf das deutlichste, daß der hier in Frage kommende Lebereiweißabbau durchaus unabhängig von der



Figur 1.
Ordinate bezeichnet den Prozentsatz der unkoagulablen stickstoffhaltigen Stoffe vom Gesamtstickstoff, die Abszisse die Anzahl der seit der sensibilisierenden Seruminjektion verflossenen Tage.

Verbrennung des zugeführten, artfremden Eiweißes erfolgt, die nach den vorliegenden Erfahrungen bei der geringen, hier angewandten Menge zum größten Teil unmittelbar nach der Injektion hätte erfolgen müssen; es ist im Gegenteil zu beobachten, daß der Eiweißabbau erst etwa mit dem 3. Tage beginnt und von da ab stetig bis zum 14. und 16. Tage zunimmt, das Maximum daher zu einer Zeit erreicht, in der die geringfügige, subkutan einverleibte Eiweißmenge schon längst einer Zersetzung und Ausscheidung anheimgefallen wäre. Dagegen ist eine augenfällige Übereinstimmung zwischen der Eiweißabbau- und Sensibilisierungskurve wahrzunehmen; denn wir wissen sowohl aus den Untersuchungen anderer[1]), als auch aus eigener Erfahrung, daß bei der von uns zur Vorbehandlung verwendeten Eiweißmenge die Empfindlichkeit der Tiere gegenüber der Reinjektion von Eiweiß ebenfalls allmählich zunimmt, gegen Ende der 2. oder mit Beginn der 3. Woche am stärksten wird und von da sehr langsam abnimmt. Doch auch nach 70 Tagen, zur Zeit also, wo der Lebereiweißabbau zwar im Abklingen, jedoch noch immer gegen die Norm gesteigert ist, waren auch unsere Tiere, in Übereinstimmung mit den

1) Siehe die einschlägige Literatur bei R. Doerr, Allergie und Anaphylaxie im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle und Wassermann Bd. II, S. 947, 1913.

Angaben anderer Autoren, derart überempfindlich, daß sie durch Reinjektion von 2 ccm intravenös beigebrachtem Pferdeserum im anaphylaktischen Shock getötet werden konnten. Die große Übereinstimmung im zeitlichen Ablauf des intravitalen Leberabbaues und der Überempfindlichkeit der vorbehandelten Meerschweinchen legt einen Zusammenhang der beiden Erscheinungen nahe; trotzdem läßt sich vorläufig nur die gemeinsame Abhängigkeit beider Erscheinungen von der Einfuhr des artfremden Eiweißes sicherstellen, ohne daß eine direkte gegenseitige Abhängigkeit des Leberabbaues und der durch die Auslösung des tödlichen anaphylaktischen Bronchospasmus charakterisierten Überempfindlichkeit des Meerschweinchens nötig wäre; im Folgenden anzuführende Versuche machen es vielmehr wahrscheinlich, daß die gesteigerte intravitale Leberproteolyse und die auf erhöhte Erregbarkeit der Vagusendigungen zu beziehende anaphylaktische Lungenstarre voneinander unabhängige, nebeneinander verlaufende Reaktionen verschiedener Zellen sind, welche unter dem Einfluß eines gemeinsamen Agens (Immunkörpers?) je nach ihren spezifischen Qualitäten in ihrer Reaktionsfähigkeit geändert worden waren.

V. Über den Einfluß wiederholter Eiweißinjektion auf die intravitale Leberautolyse.

Bekanntlich tritt die Eiweißüberempfindlichkeit am deutlichsten nach einer einmaligen Eiweißinjektion hervor, während eine zweite, in einem bestimmten kurzen Intervall der ersten nachfolgende Eiweißinjektion nicht nur keine Steigerung, sondern vielmehr eine völlige Hemmung der Überempfindlichkeit, also Unempfindlichkeit (Antianaphylaxie) des betreffenden Tieres gegen eine sonst tödliche Dosis des zur Vorbehandlung benützten Eiweißes hervorrufen kann. Es war daher von Wichtigkeit, zu prüfen, wie sich der Leberabbau von Tieren verhält, die wiederholt mit Eiweiß vorbehandelt und auf diese Weise nicht mehr sensibilisiert, sondern immunisiert worden waren. Zu diesem Zweck wurden Meerschweinchen von demselben Gewicht, wie früher in Intervallen von 4 Tagen 4—5 mal mit je 1 ccm Pferdeserum subkutan injiziert und 4 Tage nach der letzten, also 20 bis 24 Tage nach der ersten Injektion, durch Entbluten aus der Carotis getötet. Die unmittelbar nach dem Tode in bezug auf die Stickstoffverteilung verarbeitete Leber lieferte aus folgender Tabelle ersichtliche Werte:

Tabelle 10.

Untersuchung der Leber der wiederholt mit Pferdeserum vorbehandelten Meerschweinchen.

Vers.-Nr.	Gesamt-N in 10 g Leber g	Durch Hitze nicht koagul. N (10 g Leber) g	% des Gesamt-N vom Lebergewicht g	% des unkoagul. N vom Lebergewicht	% des unkoagul. N vom Gesamt-N	Wie oft injiziert? (Jeden 4. Tag)
1	0,29286	0,04042	2,93	0,40	13,84	4
2	0,30993	0,04888	3,10	0,49	15,77	4
3	0,31630	0,04931	3,16	0,49	15,59	4
4	0,29131	0,03168	2,91	0,32	10,87	5
5	0,27303	0,03854	2,73	0,39	14,12	5
6	0,28700	0,03552	2,87	0,36	12,38	5

Es ergibt sich, daß kein einziges der Tiere jenen hochgradigen Abbau des Lebereiweißes aufweist, wie wir es bei den einmal mit Eiweiß vorbehandelten, sensibilisierten Tieren nach dem gleichen Intervall gesehen haben. Die 20 und 24 Tage nach der einmaligen Eiweißinjektion untersuchten Tiere zeigten, daß 20 bzw. 19% des Leberstickstoffes unkoagulablen Produkten zugehört, während wir bei den sechs wiederholt gespritzten Tieren im Mittel nur einen Gehalt von 13,76% an unkoagulablem Stickstoff finden. Es ist daher zweifellos bei den wiederholt mit Eiweiß vorbehandelten Meerschweinchen eine sehr deutliche Hemmung der sonst nach einmaliger Eiweißinjektion (Sensibilisierung) gesteigerten intravitalen Leberautolyse eingetreten, die in einem Falle (Versuchs-Nr. 4) sogar eine Zurückdrängung des Leberzerfalls bis nahezu zur Norm (10,87%) bedingt hat. Dieses Verhalten bietet eine sehr sinnfällige Analogie zu dem antianaphylaktischen Zustand, wie er durch wiederholte Eiweißvorbehandlung innerhalb eines gewissen Zeitraumes erzielt werden kann. Ebenso wie hier die größere Menge der gebildeten Antikörper für das Ausbleiben des anaphylaktischen Zustandes wahrscheinlich verantwortlich ist, scheint sie auch der Entwicklung einer intensiveren Proteolyse der Leberzellen hinderlich zu sein.

VI. Über den Einfluß der Milz auf den intravitalen Leberabbau sensibilisierter Meerschweinchen.

Zahlreiche ältere und neuere Untersuchungen haben festgestellt, daß an der Immunkörperbildung die Milz und das übrige hämatopoe-

tische System in hervorragendem Maße beteiligt sind. Andererseits sollten bereits nach alten Beobachtungen von Schiff[1]) in der Milz Stoffe vorhanden sein, welche proteolytische Zymogene zu aktivieren imstande wären, und durch neuere Arbeiten über das Wachstum experimentell erzeugter Tumoren wurde der wachstumhemmende und tumorenzerstörende Einfluß der Milz, der mit der Auslösung proteolytischer Zerfallsprozesse in den Zellen einhergeht, wiederholt sichergestellt (Borrel und Bridré, Braunstein, Oser und Přibram, Biach und Weltmann)[2]). Endlich wurden sowohl auf experimentellem Wege (Joannovics[3]), Joannovics und Pick)[4]), als auch durch klinische Beobachtung (Eppinger)[5]) zahlreiche Beziehungen zwischen Milz und Leberstoffwechsel aufgedeckt. Alle diese Tatsachen legten es nahe, zu untersuchen, ob der Milz auch bei der Entstehung der intravitalen Leberautolyse eine Rolle zufällt.

Unsere Versuche führten wir derart aus, daß Meerschweinchen entweder 1—14 Tage vor der sensibilisierenden Pferdeseruminjektion oder auf der Höhe der Sensibilisierung, also 14 Tage nach der Injektion, die Milz exstirpiert worden war. Die vor der Sensibilisierung operierten Tiere wurden dann 14—15 Tage nach der sensibilisierenden Injektion, zur Zeit, wo normalerweise der Leberabbau am deutlichsten sich ausprägt, getötet, die erst auf der Sensibilisierungshöhe operierten Tiere blieben noch 6 Tage nach der Operation am Leben, gelangten daher zu einer Zeit zur Untersuchung, in welcher nicht operierte, sensibilisierte Tiere ebenfalls einen sehr beträchtlichen Leberabbau aufweisen. Als Kontrolle dienten unvorbehandelte Tiere, denen in gleicher Weise die Milz entfernt wurde. Die Milzexstirpation erfolgte unter aseptischen Kautelen in leichter Äthernarkose,

---

1) M. Schiff, Gesammelte Beiträge zur Physiologie 1868, Bd. 4, S. 143 ff.

2) Biach, P. und Weltmann, O., Über den wachstumhemmenden Einfluß der Milz auf das Rattensarkom. Wien. klin. Wochenschr. S. 1115, Jahrg. 1913, Nr. 27, daselbst auch die einschlägige Literatur.

3) Joannovics, G., Zeitschr. f. Heilkunde 1904, H. 1 und Recherches expér. sur la pathogénie de l'ictère. Mém. couron. publ. par l'acad. royal de méd. de Belg. Bruxelles 1903.

4) Joannovics und Pick, Beitrag zur Kenntnis der Toluylendiaminvergiftung. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1009, Bd. 7, S. 185; Dieselben, Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Leber bei der Fettresorption unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 16.

5) H. Eppinger, Zur Pathologie der Milzfunktion. Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 33 u. 34.

indem durch einen Schnitt in der Linea alba die Bauchhöhle eröffnet, das Milzmesenterium doppelt abgebunden und die Milz zwischen den Ligaturen vom Mesenterium mit einem Scherenschlag abgetrennt wurde; hierauf wurde die Bauchwand in Etagen vernäht. Es erfolgte stets Heilung per primam; bereits 1 Stunde nach der Operation zeigen die Tiere ein völlig normales Verhalten; sie wurden in gleicher Weise wie die anderen Tiere gefüttert. Die Sensibilisierung erfolgte auch bei diesen Tieren in der schon angeführten Weise. Der Tod der Tiere wurde in den meisten Fällen durch Verbluten aus der Carotis, in einigen, besonders bezeichneten, durch Erzeugung des anaphylaktischen Shockes nach intravenöser Injektion von 1—2 ccm Pferdeserum bewerkstelligt.

a) Sensibilisierungsversuche an entmilzten Tieren.

Die Resultate der einschlägigen Versuche lassen sich gut in der nachfolgenden Tabelle 12 überblicken. In den ersten fünf Versuchen, in denen die Sensibilisierung 1 Tag nach der Milzexstirpation vorgenommen worden war, zeigte die Leber der am 14.—16. Tage nach der sensibilisierenden Injektion getöteten Tiere ungefähr denselben Gehalt an koagulablem und unkoagulablem Stickstoff wie die Leber normaler, unvorbehandelter Meerschweinchen; das Mittel aus dem Prozentverhältnis des unkoagulablen Leber-N zum Gesamt-N beträgt **8,51%**. Diese Zahl stimmt gut überein mit der früher schon ermittelten der normalen, unvorbehandelten Meerschweinchen, die **8,08%** betrug, und deckt sich nahezu völlig mit den Zahlen, die sich aus einer Versuchsreihe ergaben, in welcher die Leber nicht sensibilisierter Meerschweinchen, denen die Milz 7—9 Tage vor dem Tode entfernt worden war, zur Untersuchung gelangte; das Mittel der bei diesen vier Tieren (Tabelle 11), die als Kontrolle dienen sollten, gefundenen Prozentzahlen betrug **8,72%** des unkoagulablen zum Gesamtstickstoff. Es verhalten sich demnach in bezug auf intravitalen Leberabbau normale, nicht sensibilisierte Tiere ebenso wie entmilzte Tiere, die unmittelbar nach der Milzexstirpation sensibilisiert worden waren.

In den weiteren vier Versuchen (Versuchs-Nr. 6—9) der Tabelle 12 wurde die Milz 15—17 Tage vor der sensibilisierenden Injektion exstirpiert, so daß der Tod wohl auf der Höhe der Sensibilisierung, aber erst etwa 30 Tage nach der Milzexstirpation erfolgte. Auch in diesen Versuchen sieht man, daß das Prozentverhältnis des unkoagulablen Stickstoffs zum Gesamtstickstoff bei weitem nicht die Höhe erreicht, wie wir sie bei den nichtentmilzten sensibilisierten Tieren

Tabelle 11.

Untersuchung der Leber von entmilzten Meerschweinchen ohne Vorbehandlung mit Pferdeserum.

Versuchs-Nummer	Gesamtstickstoff in 10 g feuchten Leberbreies g	Unkoagulabler Stickstoff in 10 g Leberbrei g	% des Gesamt-N zum Lebergewicht	% des unkaogul. N zum Lebergewicht	% des unkoagul. N zum Gesamt-N	Tod der Tiere nach der Operation
1	0,29865	0,02685	2,99	0,27	8,99	7 Tage
2	0,29800	0,02336	2,98	0,23	7,84	7 »
3	0,35004	0,03110	3,50	0,31	8,88	8 »
4	0,32848	0,03005	3,28	0,30	9,15	9 »
Durchschn.:	227,71 ccm $\cdot \frac{N}{10}$ H_2SO_4	19,89 ccm $\cdot \frac{N}{10}$ H_2SO_4	3,19	0,28	8,72	—

Tabelle 12.

Untersuchung der Leber der nach der Entmilzung sensibilisierten Meerschweinchen.

Vers.-Nr.	Die Sensibilisierung begann nach der Entmilzung	Tod des Tieres nach der sensibilisierenden Injektion	Gesamt-N in 10 g Leberbrei g	Unkoagul. N in 10 g Leberbrei g	% des Gesamt-N zum Lebergewicht	% des unkoag. N zum Lebergewicht	% des unkoag. N zum Gesamt-N
1	1 Tag	14 Tage	0,34968	0,03028	3,50	0,30	8,66
2	1 »	15 »	0,32165	0,02513	3,22	0,25	7,81
3	1 »	16 »	0,25589	0,02207	2,56	0,22	8,23
4	1 »	14 » *	0,33081	0,02909	3,31	0,29	8,79
5	1 »	16 » *	0,32782	0,02974	3,28	0,30	9,07
6	15 Tage	14 » *	0,35175	0,04620	3,52	0,46	13,13
7	15 »	14 » *	0,31292	0,03867	3,13	0,39	12,36
8	15 »	16 »	0,31011	0,03962	3,10	0,40	12,78
9	17 »	14 »	0,23584	0,02879	2,36	0,29	12,21

In den mit * bezeichneten Versuchen wurden die Tiere durch anaphylaktischen Shock, in den anderen durch Entbluten getötet.

kennen gelernt haben; während bei letzteren das Prozentverhältnis des unkoagulablen zum Gesamt-N im Mittel **21,98%** betrug, finden wir im Mittel den Prozentgehalt des unkoagulablen Leberstickstoffs der vier entmilzten Tiere mit **12,62%**. Immerhin ist hier eine geringe Steigerung des Leberabbaues gegenüber den fünf vorher er-

wähnten Tieren, bei denen die Milz etwa 15 Tage vor dem Tode entfernt worden war, bemerkenswert, so daß der Schluß gezogen werden muß, daß nach 30 Tagen der Organismus die durch den Ausfall der Milzfunktion gesetzten Folgen zum Teil bereits überwunden hat und andere Organsysteme vikariierend die Tätigkeit der Milz übernahmen[1]). Aus allen diesen Versuchen geht jedoch übereinstimmend die wichtige Tatsache hervor, daß der Milz für den intravitalen Leberabbau der sensibilisierten Tiere eine maßgebende Rolle zufällt.

b) Milzexstirpation bei sensibilisierten Tieren.

War in den eben erwähnten Versuchen der Einfluß der Milz auf den Leberabbau bei nachfolgender Sensibilisierung gezeigt worden, so mußte geprüft werden, ob auch im Verlaufe der Überempfindlichkeitsperiode, zur Zeit, wo die intravitale Leberautolyse sich bereits entwickelt hatte, die Entfernung der Milz den Eiweißabbau in der Leber irgendwie zu beeinflussen vermochte. Zu diesem Zweck wurde sensibilisierten Meerschweinchen 14 Tage nach der Seruminjektion die Milz entfernt und die Tiere 6 Tage später durch Verbluten aus der Carotis getötet. Die in folgender Tabelle an-

Tabelle 13.

Untersuchung der Leber der nach der Sensibilisierung entmilzten Meerschweinchen.

Vers.-Nr.	Die Entmilzung fand statt nach d. sensibilisierenden Injekt.	Tod des Tieres nach der sensibilisierenden Injektion	Gesamt-N in 10 g Leberbrei g	Unkoagul. N in 10 g Leberbrei g	% des Gesamt-N zum Lebergewicht	% des unkoag. N zum Lebergewicht	% des unkoag. N zum Gesamt-N
1	14 Tage	20 Tage	0,34706	0,03462	3,47	0,35	9,98
2	14 »	20 »	0,31280	0,03283	3,13	0,33	10,50

geführten Werte zweier derart vorbehandelter Meerschweinchen lassen auf das deutlichste ersehen, daß unter dem Einfluß der Milzexstirpation selbst die intensive intravitale Leberautolyse hoch sensibilisierter Tiere sich innerhalb von 6 Tagen nahezu völlig rückbilden kann; das Verhältnis des inkoagulablen Leberstickstoffs zum

1) Einen ähnlichen, allmählich in der 3.—4. Woche eintretenden Ersatz der Milzfunktion konnten auch Joannovics und Pick (a. a. O.) an der durch Milzexstirpation gestörten Oxydation der Leberfette beobachten.

Gesamtstickstoff beträgt in diesen Fällen 9,98 und 10,50%, während, wie die früheren Versuche zeigen, 20 Tage nach der Eiweißinjektion getötete, nicht operierte Meerschweinchen etwa 20% ihres Leberstickstoffs in unkoagulabler Form enthalten. **Diese Versuche beweisen, daß nicht allein für das Entstehen der intravitalen Leberautolyse, sondern auch für den weiteren Bestand derselben die Milz von ausschlaggebender Bedeutung ist; es müssen demnach in der Milz Stoffe produziert werden, welche den proteolytischen Abbau in der Leber fördern.** Ob die Produktion dieser »Milzaktivatoren« schon unter physiologischen Bedingungen eintritt, muß dahingestellt bleiben; daß jedoch unter bestimmten pathologischen Verhältnissen, wie im Falle der Eiweißsensibilisierung, derartige intime Beziehungen zwischen Milz und Leber sich ausbilden und bestehen, zeigen einwandfrei die angeführten Versuche. Gerade die mächtige intravitale Beeinflussung des Leberabbaues durch die Milz unter gewissen pathologischen Bedingungen scheint uns von größter Bedeutung für manche Lebererkrankungen zu sein, und es liegt wohl am nächsten das rätselhafte Krankheitsbild der akuten gelben Leberatrophie mit unseren experimentellen Befunden in Beziehung zu bringen. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß bei dieser mit intensivem Leberabbau einhergehenden schweren Erkrankung die Tätigkeit der Milz, zumal der pathologisch veränderten Milz, von ausschlaggebender Bedeutung in der Richtung ist, daß der in der Norm nur in engen Grenzen sich vollziehende Zellabbau in der Leber nunmehr in exzessiver Weise gesteigert wird. Es könnte demnach bei Lebererkrankungen dieser Art in der veränderten Milzfunktion die primäre Ursache der Leberveränderung gesucht werden. Daß in der Tat manche Lebererkrankungen, insbesondere die akute gelbe Leberatrophie, im Gefolge schwerer Anämien eintreten, ist eine häufig gemachte klinische Beobachtung; die in jüngster Zeit von Eppinger[1]), allerdings aus anderen Gründen, bei gewissen Lebererkrankungen vorgeschlagenen und mit gutem Erfolg durchgeführten Splenektomien würden eine wertvolle Ergänzung der von uns an Tieren gewonnenen experimentellen Erfahrungen bieten.

Das Fehlen der intravitalen Leberautololyse bei sensibilisierten Meerschweinchen nach vorausgegangener Milzexstirpation hätte auch dadurch erklärt werden können, daß sich infolge der Splenektomie überhaupt keine oder nur sehr spärliche Immunkörper gebildet hätten,

---

1) a. a. O.

da seit den Untersuchungen von R. Pfeiffer und Marx[1]) die blutbereitenden Organe als Hauptbildungsstätten der Antikörper angesehen werden. Da in unseren Versuchen nur die Milz entfernt worden war, Knochenmark und Lymphdrüsen jedoch intakt geblieben waren, war es an sich wenig wahrscheinlich, daß die Immunkörperbildung einen wesentlichen Schaden erlitten hatte, zumal anderweitige vielfache Beweise für die Produktion der Antikörper in den verschiedensten Organzellen existieren. In unserem Falle ließ sich in der Tat leicht nachweisen, daß trotz der Splenektomie sowohl die einen Tag, als auch 14 Tage später vorgenommene Sensibilisierung zur Produktion von anaphylaktischen Immunkörpern geführt hat; denn Tiere dieser Art gingen auf der Höhe der Sensibilisierung, wie aus den angeführten Tabellen zu ersehen ist (Tabelle 12), bei der intravenösen Reinjektion mit 1,5—2 ccm Pferdeserum unter denselben typischen anaphylaktischen Symptomen wie nicht splenektomierte Tiere zugrunde. Andererseits zeigten auch jene Tiere, bei denen die Milz erst 14 Tage nach der Eiweißinjektion exstirpiert worden war, also bei völlig ungestörter Immunkörperbildung, schon 6 Tage nach der Operation in bezug auf die Stickstoffverteilung in der Leber dieselben der Norm entsprechenden Verhältnisse wie die nach der Milzexstirpation sensibilisierten. Aus diesen Tatsachen geht hervor, daß nicht etwa der Mangel der Immunkörperbildung nach der Milzexstirpation die Ursache für das Ausbleiben der intravitalen Autolyse sein kann, daß vielmehr durch Entfernung der Milz andere Funktionen dieses Organes ausgeschaltet wurden, die unter dem Einfluß der Eiweißvorbehandlung entweder entstehen oder gesteigert werden. Die Entstehung der Immunkörper und die Aktivierung des intravitalen Leberabbaues durch die Milz sind demnach zwei von der parenteralen Eiweißzufuhr wohl abhängige, jedoch voneinander unabhängig verlaufende Prozesse; ebenso steht auch der durch Bronchialkrampf erzeugte anaphylaktische Tod der Meerschweinchen nicht in ursächlicher Beziehung zu der intravitalen Leberautolyse.

Zusammenfassung.

Die eben mitgeteilten Versuche decken wichtige Beziehungen auf, welche zwischen parenteraler Einverleibung artfremden Eiweißes und proteolytischem Abbau in den lebenden Organzellen, speziell in der Leber, bestehen. Die bisherigen Untersuchungen, die wir vorwiegend

1) Pfeiffer, R. und Marx, Zeitschr. f. Hygiene u. Infekt. Bd. 27, 1898.

Abderhalden, Heilner und deren Mitarbeitern verdanken, hatten festgestellt, daß nach parenteraler Einfuhr »blutfremder« Eiweißkörper bei Mensch und Tier proteolytische Fermente, sogenannte »Schutz-, Abwehr- oder Notfermente« in der Blutbahn erscheinen, welche außerhalb des Organismus, auf totes und denaturiertes Eiweißmaterial eine mäßige Wirkung zu entfalten vermögen. Ob derartigen Fermenten auch im lebenden Organismus irgendein Einfluß zukommt, blieb nach den vorliegenden Ergebnissen durchaus zweifelhaft; denn der Befund von Biuretreaktion liefernden Eiweißabbauprodukten, wie er im Blute sensibilisierter und anaphylaktischer Tiere von manchen Autoren erhoben wurde, kann um so weniger Beweiskraft für die Existenz eines gesteigerten intravitalen Organabbaues beanspruchen, als es sich hierbei stets nur um eine qualitative, die äußersten Spuren von Eiweißspaltprodukten kennzeichnende Reaktion handelt; zudem haben zahlreiche neuere Untersuchungen (Folin, v. Slyke, Abderhalden, Abel und ihre Mitarbeiter) schon unter normalen Verhältnissen in Übereinstimmung mit älteren Angaben (E. Freund) Eiweißspaltprodukte in der Blutbahn nachweisen können. Es muß daher zugestanden werden, daß trotz des hohen wissenschaftlichen Interesses, den der Befund von proteolytischen Fermenten im Blutserum eiweißvorbehandelter Tiere hatte, bisher jeder sichere Anhaltspunkt sowohl für die intravitale Bedeutung dieser Fermente, als auch für das Bestehen einer intravitalen Organautolyse fehlte. Die von uns durchgeführten Untersuchungen zeigen, daß in der Tat durch einmalige parenterale Applikation äußerst geringer Mengen körperfremden Eiweißes eine gewaltige Organproteolyse im Tierkörper einsetzt, die vorwiegend die Leber betrifft, so daß $^1/_5$—$^1/_4$ des Lebereiweißes in Spaltprodukte umgewandelt wird; der Umstand, daß alle anderen untersuchten Organe sowie das Blut gegenüber der Leber in ihrem Abbauvermögen bedeutend zurücktreten, weist darauf hin, daß bei der gewählten Vorbehandlung (subkutane Injektion von Pferdeserum) vorwiegend in den Leberzellen die Produktion oder Aktivierung dieser auf den spezifischen Leberzellenabbau eingestellten Fermente stattfindet. Diese Annahme besitzt einen hohen Grad von Wahrscheinlichkeit und läßt sich, wie in einer weiteren Mitteilung gezeigt werden soll, auch experimentell begründen. Sie findet außerdem in der Tatsache eine wichtige Stütze, daß im lebenden Organismus die Anwesenheit der Milz für die Aktivierung dieser autolytischen Leberprozesse nötig ist, die also trotz Anwesenheit von Antikörpern im Blutkreislauf beim Fehlen dieser Milzaktivatoren nicht

oder nur in geringfügigem Umfange eingeleitet werden können. Auch die alle anderen Organe schonende, streng auf die Leberzellen eingestellte spezifische Fermentwirkung ist für die zelluläre Abstammung dieser autolytischen Fermente bezeichnend. Es scheint aber auch der Schluß nicht unwahrscheinlich, daß auch die in der Blutbahn gefundenen proteolytischen Fermente vorwiegend oder ausschließlich den Organzellen, in unserem Falle den Leberzellen, entstammen und nur einen in die Blutbahn ausgeschwemmten geringen Fermentrest darstellen, von dem es fraglich bleibt, ob ihm eine größere Bedeutung für den intravitalen Abbau überhaupt zukommt; der Hauptanteil an der intravitalen Leberautolyse scheint zweifellos den in den Leberzellen selbst aktivierten Fermenten zuzukommen.

Die an Hefezellen ausgeführten Untersuchungen Rubners[1]) über die Beteiligung endozellulärer Fermente am Energieverbrauch der Zelle bilden eine interssante Analogie zu diesen eben erörterten Verhältnissen, indem auch aus den Experimenten Rubners hervorgeht, daß die nach Buchner aus der Hefe dargestellten, von der Zelle abtrennbaren Fermente nur etwa 1,6—4,6% der Gesamtgärleistung der Zelle bilden, so daß 95,4—98,4% der Gesamtleistung den zellulären Vorgängen zugeschrieben werden müssen. Ähnliche Größenverhältnisse fand auch Warburg[2]) bei Vergleich der Sauerstoffatmung der aus Säugetierlebern hergestellten, durch Berkefeldkerzen filtrierten Extrakte und des intakten Lebergewebes; die Filtratatmung betrug nur etwa 4% der Zellatmung. Es dürfte daher die Überlegenheit der zellulären Fermentleistungen gegenüber den extrazellulären für die verschiedensten Fermente Gültigkeit besitzen.

Die merkwürdige Erscheinung, daß nur in der Leber so ausgedehnte autolytische Prozesse bei der Vorbehandlung der Meerschweinchen mit Pferdeserumeiweiß eingeleitet werden, könnte zunächst in Zusammenhang damit gebracht werden, daß diese im Mittelpunkt des Gesamtstoffwechsels stehende wichtigste Drüse des tierischen Organismus bei der Verarbeitung des parenteral zugeführten körperfremden Kolloids von allen Organzellen am meisten in Mitleidenschaft gezogen wird. Dieser Vorstellung steht jedoch die Er-

---

1) Rubner, M., Über die Beteiligung endozellularer Fermente am Energieverbrauch der Zelle. Sitzungsberichte der Königl. Preußischen Akademie der Wissensch. Sitzg. d. physik.-math. Klasse v. 1. Februar 1912, S. 124.

2) Warburg, O., Über sauerstoffatmende Körnchen aus Leberzellen und über Sauerstoffatmung in Berkefeldfiltraten wässeriger Leberextrakte. Pflügers Archiv Bd. 154, S. 599, 1913.

wägung entgegen, daß durch die Eiweißsensibilisierung zweifellos auch viele andere, wenn nicht alle Organzellen, ja sogar Nervenzellen, trotz ihres höchst torpiden Stoffwechsels, in eingreifendster Weise derart beeinflußt werden, daß ihre funktionelle Reaktionsfähigkeit eine auffällige quantitative Änderung erfährt. Wir müssen uns daher eher der Ansicht zuneigen, daß die Aktivierung der Autolyse in den Leberzellen sensibilisierter Tiere in Parallele zu setzen ist mit den an überempfindlichen Meerschweinchen beobachteten Erscheinungen in anderen Zellgebieten, wie etwa mit der Übererregbarkeit der glatten Uterus-, Darm- und Bronchialmuskulatur oder mit der Übererregbarkeit der Nervenendigungen des Lungenvagus. Die gesteigerte Autolyse der Leberzellen wäre danach nichts anderes als der Ausdruck der unter dem Einfluß des Antigens auf bisher noch unbekannte Weise gesteigerten spezifischen Funktion der Leberzellen, die jedoch in keinem direkten Zusammenhange mit der Verarbeitung des parenteral zugeführten artfremden Eiweißkolloids steht. Daß gerade die Leberzelle mit gesteigerter Autolyse reagiert, ist wohl einerseits in ihrer spezifischen Funktion, andererseits in dem innigen Zusammenhange der autolytischen Fermente mit dem Zellprotoplasma begründet. Gerade die pathologischen Prozesse bieten ein gutes Beispiel für diese offenbar keinem anderen Organe so sehr wie der Leber spezifisch zugehörige, in gesteigerter Autolyse sich ausdrückende Reaktionsqualität ihrer Zellen; die autolytische Einschmelzung des Organs bei der Phosphorvergiftung, der akuten gelben Leberatrophie und manchen Cirrhosen, der Chloroformvergiftung bezeugen zur Genüge, daß auf die verschiedensten Reize die Leberzelle mit derselben Steigerung ihrer fermentativen Zellfunktion antwortet.

Diese Auffassung der gesteigerten Leberautolyse sensibilisierter Tiere kann auch die Erklärung dafür abgeben, daß die anderen Organe keinen merklich gesteigerten Zellabbau aufweisen. Es wäre eben möglich, daß auch sie im Sinne ihrer spezifischen Zellfunktion auf die Folgezustände der Antigenzufuhr reagieren; diese Änderungen der Zellfunktion müssen dabei jedoch durchaus nicht auf dem Gebiete des autolytischen Abbaues gelegen sein; sie äußern sich möglicherweise in Reaktionen, die uns vorläufig unbekannt sind oder sich mit den uns zugänglichen Methoden noch nicht genügend quantitativ beurteilen lassen. Bei dieser Betrachtungsweise mag es jedoch offen gelassen werden, ob nicht bei Verwendung eines anderen Antigens, als des von uns benützten Pferdeserums, etwa bei parenteraler Zufuhr von Organeiweiß, auch andere Organe als die Leber spezifischen autolytischen Abbaues fähig sind, eine Frage, die weiteren Studiums bedarf.

Die sinnfälligste Tatsache, welche durch die vorliegenden Studien festgestellt werden konnte, ist wohl der bedeutende Umfang der intravital einsetzenden Organautolyse; die subkutane Injektion von weniger als 0,0001 g Serumeiweiß genügt, um einen Leberzerfall anzuregen, der nahezu $^1/_4$ des Organs ergreift. Die große quantitative Differenz, welche zwischen der Menge des behufs Sensibilisierung eingeführten und des zerfallenen Eiweißes besteht — die abgebaute Eiweißmenge ist in unsereren Fällen etwa 3000—5000mal größer als die eingeführte, ein Verhältnis, das bei entsprechender Versuchsanordnung noch augenfälliger gestaltet werden kann —, gestattet mit voller Sicherheit den Schluß, daß das abgebaute Eiweiß nahezu ausschließlich körpereigenes Eiweiß ist und daß der Abbau des eingeführten körper- oder blutfremden Eiweißes daneben gar nicht in Frage kommt. Aus dieser Feststellung ergibt sich, daß diese bei der intravitalen Leberautolyse tätigen und durch die parenterale Eiweißzufuhr aktivierten Fermente nicht Schutz- und Abwehrfermente im Sinne der Hypothese Abderhaldens sein können, nach welcher das Auftreten von proteolytischen Fermenten nach parenteraler Eiweißzufuhr einer vom Organismus eingeleiteten Schutzvorrichtung entspricht, welche die ausgeschaltete Magen-Darmverdauung intermediär ersetzen und das als Gift wirkende körperfremde Eiweiß der Assimilation zugänglich machen soll; die von Abderhalden, Pincussohn u. a. im Blute immunisierter Tiere nachgewiesenen, spezifisch gegen das zugeführte Antigen gerichteten Fermente müssen daher von den von uns nachgewiesenen autolytischen Leberfermenten bis auf weiteres getrennt werden.

Der hauptsächlich in der Leber sich abspielende autolytische Zerfallsprozeß bietet gleichzeitig eine Erklärung dafür, daß wir in der Blutbahn sensibilisierter Tiere kaum eine Änderung im Bestande der stickstoffhaltigen Anteile gegenüber der Norm nachweisen konnten. Denn wir können hier im besten Falle nur einen geringen, während der Resorption der zerfallenen Organzellen in Lymphe und Blut gelangten Teil der in den Leberzellen angehäuften Abbauprodukte antreffen; da diese Spaltprodukte zum allergrößten Teil rasch aus der Blutbahn durch die Nieren ausgeschieden werden, ist es verständlich, daß unter den gegebenen Bedingungen selbst eine vorübergehende Vermehrung der normalerweise vorkommenden Eiweißspaltprodukte im Blute sich dem Nachweis entziehen könnte.

Der Nachweis von Eiweißabbaukrodukten in den Organen sensibilisierter Tiere könnte Anlaß geben, denselben als Stütze für die vielfach (H. Pfeiffer, Biedl und Kraus, Abderhalden, Heilner)

geäußerte Ansicht heranzuziehen, daß der anaphylaktische Shock sensibilisierter Tiere in ursächlichem Zusammenhange mit dem durch das Antigen erzeugten Eiweißabbau stünde. Wiewohl in unseren Untersuchungen gerade der Nachweis von Eiweißspaltprodukten in der Blutbahn, der bisher als pathognomonisch bei den Verfechtern der humoralen Entstehung der giftigen Spaltprodukte postuliert wurde, überhaupt nicht gelang, wäre die Möglichkeit gegeben, daß den in den Organen fixierten Abbauprodukten die gleiche Rolle zufällt. Die Beobachtung an sensibilisierten Tieren, bei welchen die intravitale Leberautolyse maximal entwickelt ist, ergibt indessen keinerlei Anhaltspunkte für das Vorhandensein einer toxischen Wirkung der aus dem Zerfall der Leberzellen entstandenen Spaltprodukte; die Tiere zeigen während der Sensibilisierungsperiode ein durchaus normales Verhalten[1]). Aber gerade der durch unsere Versuche erbrachte Nachweis, daß der Ausbruch des anaphylaktischen Shocks in gleicher Weise bei splenektomierten Meerschweinchen, die keinerlei Erscheinungen von Leberzerfall zeigen, zu erzeugen ist, wie bei normalen sensibilisierten Tieren mit mächtiger Leberautolyse, spricht dafür, daß die beobachtete Organautolyse und deren Produkte für das Auftreten der Anaphylaxie nicht verantwortlich gemacht werden können; es ist daher die unter der Antigenwirkung sich allmählich und mit den funktionellen Veränderungen an anderen Organen gleichzeitig entwickelnde Leberautolyse als ein selbständiges, den Erscheinungen an den übrigen Zellen gleichgeordnetes Phänomen anzusehen. Die durch die intravitale Leberautolyse freigewordenen Eiweißzersetzungsprodukte können daher nicht bei Meerschweinchen die Ursache für die Auslösung des anaphylaktischen Bronchospasmus abgeben, der vielmehr ebenfalls nur als eine selbständige, von den anderen Organzellenänderungen unabhängige, spezifische Funktionsänderung der glatten Bronchialmuskelzellen und der zugehörigen autonomen Nervenelemente aufgefaßt wer-

1) Die gefundene Anreicherung stickstoffhaltiger Spaltprodukte in der Leber könnte wohl auch durch eine Hemmung des normalerweise stattfindenden weiteren Abbaues derselben während der Sensibilisierungsperiode eine Erklärung finden; für eine solche Annahme fehlt jedoch vorläufig ein Anhaltspunkt, zumal sich in anderweitig mitgeteilten Versuchen nachweisen ließ, daß auch am überlebenden Leberbrei normaler Meerschweinchen durch Sensibilisierung eine bedeutende Steigerung des autolytischen Leberzerfalls erzeugt werden kann. (Siehe E. P. Pick und M. Hashimoto: Sensibilisierung und anaphylaktischer Shock der überlebenden Meerschweinchenleber: Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. exper. Therapie Bd. 21, S. 237, 1914.)

den muß. Die gewöhnliche, durch Bronchialkrampf bedingte Todesursache der anaphylaktischen Meerschweinchen stellt sich nach dieser Auffassung als eine mehr zufällige und augenfällige dar; daß auch schwere andersartige, von der Erstickung durch Bronchialkrampf durchaus unabhängige funktionelle Änderungen in den übrigen Organen durch den anaphylaktischen Shock ausgelöst werden können, soll noch in einer weiteren Mitteilung erörtert werden.

Daß jedoch der Leber bei manchen Tierarten für das gesamte Vergiftungsbild eine sehr wichtige Rolle zufällt, geht schon aus den eingangs erwähnten und mehrfach bestätigten Versuchen Manwarings hervor, der nach Leberausschaltung bei Hunden den anaphylaktischen Shock ausbleiben sah. Wir wissen ferner, insbesondere aus den Untersuchungen von Biedl und Kraus, daß gerade beim Hunde im Gegensatz zum Meerschweinchen der anaphylaktische Symptomenkomplex sich hauptsächlich im Gebiete der Baucheingeweide (Splanchnicusgebiet) abspielt. Die mächtige Leberveränderung während der Sensibilisierungsperiode liefert den Beweis für die intensive Beteiligung der Leberzellen an den sich abspielenden anaphylaktischen Reaktionen, und es ist daher leicht begreiflich, daß mit der künstlichen Ausschaltung dieser gerade für die Erscheinungen der Anaphylaxie beim Hunde wichtigen Drüse aus dem allgemeinen Kreislauf ein sehr großer Teil höchst reaktionsfähiger Organzellen für die Erzeugung der schweren Vergiftung ungeeignet wird und dadurch der anaphylaktische Shock entweder völlig ausbleibt oder mitigierter abläuft; auf diese Weise stünden beim Hunde die Leberveränderungen im Mittelpunkt der anaphylaktischen Vergiftung.

VI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Kgl. Universität Palermo.
(Direktor: Prof. V. Cervello.)

Qualitativer und quantitativer Nachweis des Acetons. Physiologische Acetonurie. Einfluß einiger Arzneimittel auf die Hungeracetonurie.

Von

C. Cervello und **F. Girgenti,**
Assistent. Praktikant.

II. Teil.

Nachdem wir uns durch eine Reihe von Untersuchungen, die in dem ersten Teil (1) dieser Arbeit veröffentlicht wurden, von dem Vorkommen einer physiologischen Acetonurie und einer Hyperacetonurie beim Hungern überzeugt, haben wir mit Hilfe der etwaigen quantitativen Schwankungen im Harnaceton untersuchen wollen, ob einige Arzneimittel, die sogenannten Sparstoffe, wirklich diesen Namen verdienen.

Als Sparstoffe sind einige Substanzen, wie das Coffein und das Cokain, bezeichnet worden, die man zur Ersparnis des Körperverbrauches befähigt hielt und für die von einigen auch die Bezeichnung Nährmittel vorgeschlagen wurde, in der Annahme, daß sie selbst Stoff zu diesem Verbrauch lieferten.

Die verschiedenen Forscher, die diese Arzneimittel unter diesem Gesichtspunkt studierten, haben deren Einfluß auf die Erscheinungen der Ernährung dadurch festzustellen gesucht, daß sie entweder die Schwankungen der ausgeschiedenen Menge Harnstoff, Harnsäure und anderer Abbauprodukte oder die der mit der Atmung ausgeschiedenen Kohlensäure oder die Temperaturschwankungen untersuchten.

Die Resultate sind keine übereinstimmenden gewesen.

Was das Coffein anbelangt, so wurden die ersten Untersuchungen über diesen Gegenstand von Eustratiadès und von Rabuteau

angestellt, die konstatierten, daß es den Harnstoff bedeutend herabsetzt. Beale, Böcker, Gubler, Marvaud, Bouchardat, Trousseau u. a. fanden, daß das Coffein zu einer Verminderung der Menge der im Harn ausgeschiedenen Substanzen sowie des Verlustes an Eiweißstoffen führt. Schutz konstatierte eine Verlangsamung der Harnstoffausscheidung und eine beträchtliche Herabsetzung der Lebhaftigkeit der Ernährungsvorgänge, denen gegenüber nach diesem Autor das Coffein wie ein echtes Nährmittel wirken soll. Doublet (2) sah, daß von zwei Meerschweinchen, von denen eines im ganzen 20 g trockenes Matépulver und das andere 20 g frische Kohlblätter erhielt, das erstere länger lebte, und schloß daraus, daß das im Maté enthaltene Koffein als Sparstoff gewirkt hatte. Neben diesen Autoren jedoch, die anerkennen, daß das Coffein den Körperverbrauch verlangsamt, stehen andere und unter ihnen Voit, Giraud, Leblond, Fort usw., die behaupten, daß dieses Alkaloid keinerlei Einfluß auf den Stoffwechsel habe, und dann wieder andere wie Lehmann, Binz, Fubini und Ottolenghi, Hoppe-Seyler usw., die die Ansicht vertreten, daß das Coffein den Körperverbrauch erhöhe, da sie gefunden haben, daß unter seinem Einfluß die Harnstoff- und Kohlensäureausscheidung zunimmt. Nach Sée und Lapicque (3) erhöht dieses Alkaloid die Stickstoffverbrennungen und begünstigt die Muskelarbeit durch Verbrennung der Reserven. Parisot (4) betrachtet es als Tonikum des Nervensystems, das dem hungernden Menschen die Verwertung seiner Reserven ermöglicht. Stokvis (5) kommt unter Berücksichtigung der verschiedenen Behauptungen zur Ansicht, es sei durchaus eine Frage der Dosierung und es wirke das Coffein ähnlich wie andere Arzneimittel, in kleinen Dosen aktivierend, während es in großen Dosen, wenn Vergiftungserscheinungen hinzutreten, lähmend wirke. Pouchet (6) endlich behauptet, das Coffein sei kein Sparstoff und wirke lediglich durch seine pharmakodynamischen Eigenschaften, indem es die Nährstoffe nur unter dem Gesichtspunkt der allgemeinen tonischen Erregung, die letztere im Moment ihrer Einnahme auslösen ersetze.

In gleicher Weise auseinandergehend sind die Anschauungen über den Einfluß, den das Cokain auf die Ernährungserscheinungen ausübt.

Gosse sprach als erster die Ansicht aus, daß das Cokain den Stoffwechsel herabsetze. Derselben Meinung sind Tschudy, Mantegazza und mehrere andere, nach denen diese Droge eben durch diese Eigenschaft die Kräfte erhalten und das Leben verlängern würde. Nach Morèno y Maiz dagegen sollen Coca wie Cokain den

Stoffwechsel nicht herabsetzen, sondern steigern. Zu demselben Schluß kam Gazeau, der unter dem Einfluß des Cokains eine Vermehrung der Harnstoffausscheidung um 11—24 % verzeichnete. Mason hingegen konstatierte eine Verminderung. Testa (7) fand unter Berücksichtigung nicht nur der vom Harnstoff erlittenen Schwankungen, wie die Forscher getan hatten, die sich vor ihm mit dem Gegenstand beschäftigt hatten, sondern auch derjenigen, die in der Menge der mit der Atmung ausgeschiedenen Kohlensäure auftreten, daß das Cokain je nach den Dosen den Stoffwechsel steigert oder herabsetzt, und erklärt daraus die Verschiedenheit in den Resultaten der anderen Autoren. Überdies nimmt er an, daß das Cokain in der Dosis, in der es imstande ist, den Stoffwechsel herabzusetzen (mehr als 0,008 pro die), als schädlich für den Organismus betrachtet werden muß. Fleischer (8) gibt an, daß das Cokain, wenn es in stärkeren Dosen (0,1—0,3 g) verabfolgt wird, den Stoffwechsel verlangsamt und als Sparstoff charakterisiert werden kann. Dagegen ist Pouchet (9), der die Theorie des Sparstoffes lebhaft bekämpft, der Ansicht, daß das Cokain nicht nur nicht spart, sondern sogar umgekehrt wirkt und dadurch unvermeidlich zu einem übermäßigen Verbrauch des Organismus führt.

Aus dieser kurzen Übersicht über die hauptsächlichsten Auschauungen über die Wirkung, die das Coffein und das Cokain auf den Stoffwechsel ausüben, ersieht man, wie über diesen Gegenstand vollkommen entgegengesetzte Ansichten bestehen.

Aus diesem Grund haben wir die Frage wieder aufnehmen wollen. Doch war es nicht angezeigt, die bisher benutzten Methoden einzuschlagen, da diese, wie wir gesehen haben, zu recht verschiedenen Resultaten geführt, was im wesentlichen darauf zurückzuführen ist, daß diese Art von Stoffwechseluntersuchungen zahlreichen Fehlerquellen ausgesetzt sind und daß die Dosierung des Harnstoffes und der Kohlensäure für sich allein nicht hinreichend ist, um uns eine Beurteilung der Intensität der Veränderung, die der Körperstoffwechsel erleidet, zu ermöglichen.

Wir haben deshalb einen anderen Weg eingeschlagen, indem wir nämlich zu bestimmen suchten, ob und welche Veränderungen das Coffein und das Cokain imstande sind, in der mit dem Urin ausgeschiedenen täglichen Acetonmenge hervorzurufen, und zwar unter Berücksichtigung des Umstandes, daß man heute zur Annahme neigt, daß das Harnaceton von allen drei Gruppen der Körpernährmittel infolge deren Zerstörung herrührt.

Unsere Versuche wurden an Hunden angestellt, bei denen der

ganze Tagesharn mit Einschluß des eventuell in der Blase befindlichen durch Katheterismus gesammelt wurde. Die Tiere wurden im Käfig gehalten und einige Tage hungern gelassen. Täglich untersuchten wir den Urin auf Aceton, und wenn die Menge desselben in erheblicher Weise zunahm, wurde dem Hunde eines von den zwei betreffenden Arzneimitteln verabfolgt.

Für die Untersuchung auf Aceton haben wir, wie in dem vorausgehenden Teil dieser Arbeit erwähnt, die Methode von Lieben benutzt. Wir verfuhren dabei folgendermaßen: wir säuerten den Harn an, wobei wir uns gegenwärtig hielten, daß ein Überschuß an Säure die Reaktion benachteiligt (Späth 10), darauf destillierten wir und behandelten das von 4 zu 4 ccm in Reagenzgläsern aufgefangene Destillat mit sechs Tropfen des Bouchardatschen Reagens und sechs Tropfen NaOH, Dichte 1,336. Beim Schütteln der Reagenzgläser wurde durch die Anwesenheit von Aceton in mehr oder weniger kurzer Zeit je nach der Menge desselben, eine gleichmäßige Trübung der Flüssigkeit, beruhend auf der Bildung eines Jodoformpräzipitats, erhalten. Nach dem früher Gesagten verzeichneten wir als Ende der Reaktion die letzte Röhre, in der sie augenblicklich auftrat.

Die angestellten Versuche haben uns vollkommen übereinstimmende Resultate ergeben; wir begnügen uns daher damit, nur einige aufzuführen.

Versuche mit Coffein.

I.

Hündin von 11,700 kg Gewicht.

Versuchstage	Tagesharnmenge ccm	Liebensche Reaktion	Bemerkungen
28. IV. 1913	—	—	Anfang des Hungerns.
29. » »	170	2. Röhre	
30. » »	130	3. »	
1. V. »	140	3. »	
2. » »	130	4. »	
3. » »	130	6. »	0,20 g Coffein in drei Gaben in Brotkrume.
4. » »	160	2. »	0,20 g Coffein wie oben.
5. » »	165	2. »	Eine reichliche Fütterung.
6. » »	150	3. »	

XII.

Hündin von 6,200 kg Gewicht.

Versuchstage	Tagesharn-menge ccm	Liebensche Reaktion	Bemerkungen
8. VI. 1913	—	—	Anfang des Hungerns.
9. » »	130	2. Röhre	
10. » »	50	4. »	
11. » »	85	4. »	
12. » »	65	6. »	0,20 g Coffein wie bei Vers. I.
13. » »	50	3. »	0,20 g » » » » I.
14. » »	80	1. »	
15.-16. VI. »	—	—	Es wird kein Urin gefunden, auch nicht in der Blase. 200 ccm Wasser mit Sonde.
17. VI. »	185	6. »	
18. » »	50	10. »	0,20 g Coffein und 200 ccm Wasser wie oben.
19. » »	160	2. »	Eine reichliche Fütterung.
20. » »	265	4. »	

Versuche mit Cokain.

IX.

Hündin von 7,400 kg Gewicht.

Versuchstage	Tagesharn-menge ccm	Liebensche Reaktion	Bemerkungen
31. VII. 1913	—	—	Anfang des Hungerns.
1. VIII. »	200	2. Röhre	
2. » »	155	3. »	
3. » »	130	6. »	
4. » »	180	12. »	0,05 g Cocain. hydrochl. subkutan.
5. » »	90	5. »	0,05 g » » »
6. » »	75	3. »	
7. » »	75	6. »	
8. » »	145	8. »	

XI.

Hündin von 11,400 kg Gewicht.

Versuchstage	Tagesharnmenge ccm	Liebensche Reaktion	Bemerkungen
10. VIII. 1913	—	—	Anfang des Hungerns.
11. » »	150	3. Röhre	
12. » »	130	7. »	0,05 g Cocain. hydrochl. subkutan.
13. » »	95	3. »	0,05 g » » »
14. » »	70	1. »	Eine reichliche Fütterung.
15. » »	290	3. »	

Aus den aufgeführten Versuchen geht hervor, daß bei hungernden Hunden die Verabfolgung von Coffein oder Cokain die Menge des im Harn ausgeschiedenen Aceton bedeutend herabsetzt. Dies besagt bei der Bedeutung, die das Harnaceton besitzt, daß bei den hungernden Tieren unter dem Einfluß des Coffeins oder Cokains die Verluste, die der Organismus erleidet, bedeutend zurückgehen.

Aber es werden auch die Assimilationsvorgänge verlangsamt und es nimmt somit der Körperverbrauch ab oder man bekommt eine bessere Verwertung der Reserven, wodurch die Abbauprodukte auf ein Minimum reduziert würden?

Hat schließlich die durch diese Substanzen hervorgerufene Energiesteigerung ihren Ursprung in der Entwicklung intraatomischer Energien nach der Theorie von Le Bon (11) oder ist sie, wie Pouchet annimmt, von der dem motorischen System mitgeteilten Hyperaktivität, von der Erhöhung des Muskeltonus und von der Regulierung der Atmung und der Zirkulation abhängig?

Die Natur unserer Versuche erlaubt uns nicht, uns über diese Fragen auszusprechen. Was wir auf Grund unserer Untersuchungen sagen können ist, daß, wenn unter Sparstoffen diejenigen Substanzen verstanden werden, die imstande sind, die vom hungernden Tierkörper erlittenen Verluste in bedeutendem Maße einzuschränken, das Coffein und Cokain als solche betrachtet werden müssen; selbstverständlich kann ihre Sparwirkung nur vorübergehende nützliche Effekte haben, da sie am Ende das Einschmelzen des Organismus nicht wird verhindern können.

Mit anderen Worten, während der Begriff Sparstoff für die von uns studierten Substanzen akzeptierbar ist, ist dies nicht in gleicher Weise der Begriff Sparnährmittel, ein Ausdruck, der wissenschaftlich keinen Sinn hat.

Literatur.

1. C. Cervello und F. Girgenti, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 75, S. 153. — 2. Doublet, Zit. bei Pouchet in Leçons de Pharmacodynamie etc. Bd. IV, S. 1106. — 3. Sée et Lapicque, Action de la caféine sur les fonct. motr. et resp. etc. Bull. de l'Acc. méd., Paris, XXIII, S. 313—330. — 4. Parisot, E., Etude physiol. de l'action de la caféine sur les fonct. motrices. D. Paris 1890. — 5. Stokvis, B. J., Leçons de Pharmacothérapie Bd. III. — 6. Pouchet, G., Leçons de Pharmacodynamie Bd. IV. — 7. Testa, B., Influenza della cocaina sul ricambio materiale. Il Morgagni. Anno XXVIII, P. I, Nr. 4. — 8. Fleischer, R., Über die Einwirkung des Cocainum muriaticum auf den tierischen Stoffwechsel. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. XLII, S. 82. — 9. Pouchet, G., Leçons de Pharmacodynamie Bd. I. — 10. Späth, Untersuchung des Harns. Leipzig 1903. — 11. Le Bon G., L'évolution des forces. Paris 1912.

VII.

Aus dem Pharmakologischen Institut in Zürich.

Besitzen die Lungen Vasomotoren?

Von

M. Cloetta und E. Anderes.

(Mit 12 Kurven.)

Trotz der vielen darauf verwendeten Arbeit ist noch keine Klarheit darüber zustande gekommen, ob die Lungenarterie Vasomotoren besitzt oder nicht. Ein großer Teil der Untersucher des Problems verhält sich direkt abweisend; die Autoren, welche zu einer Bejahung der Frage kommen, stützen sich auf die Beobachtungen am Pulmonalisdruck, was aber zur Beurteilung der Frage nach unseren heutigen erweiterten Kenntnissen über den Einfluß der Lungenbewegung auf den kleinen Kreislauf absolut nicht genügt. Die Zusammenstellung der älteren Literatur findet sich bei Tigerstedt[1]. In letzter Zeit haben sich A. Krogh, Baehr und Pick, sowie E. Weber mit der Frage beschäftigt. Aus Versuchen an Schildkröten glaubt Krogh[2] beweisen zu können, daß im Vagus einer Seite vasokonstriktorische Fasern zu der gleichseitigen Lunge laufen, die auf elektrische Reize reagieren. Der Effekt äußerte sich in einer geringeren Ausflußmenge des Lungenvenenblutes. Es stehen somit diese Angaben im Gegensatz zu denen von Brodie und Dixon[3], die bei ihren Versuchen mit elektrischer Reizung der Nerven herausgeschnittener und künstlich durchbluteter Lungen gar keine Veränderung in der Durchflußmenge durch Reizung feststellen konnte. Später kommt dann Krogh[4] ebenfalls zu der Ansicht, daß die Frage,

1) Ergebn. d. Physiol. Bd. 2.
2) A. Krogh, Skandinav. Archiv f. Physiol. 1910.
3) Brodie und Dixon, Journ. of Physiol. 1904.
4) A. Krogh, Skand. Arch. f. Physiol. 1912, S. 244.

ob die Lungengefäße Vasomotoren haben, »still an open one is«. Eine ähnliche Versuchsanordnung wie Brodie und Dixon haben in letzter Zeit G. Baehr und E. F. Pick[1]) gewählt, indem sie die sehr empfindliche Meerschweinchenlunge von der Pulmonalis aus mit Tyrodescher Lösung durchspülten und die aus dem linken Vorhof austretende Blutmenge bestimmten. Sie fanden dabei, daß alle Gifte, welche sonst das Nervensystem der Lunge beeinflussen, d. h. Bronchokonstriktion oder Dilatation hervorrufen, gar keinen Einfluß haben auf die Gefäßweite der Lunge und daß deshalb in Übereinstimmung mit Brodie und Dixon kein Grund vorliege, vasokonstriktorische Nerven in der Lunge anzunehmen. Im Gegensatz zu diesen erwähnten Versuchen an künstlich durchbluteten Lungen hat E. Weber[2]) versucht, durch die Lungenplethysmographie Aufschluß über die Gefäßweite des Organes zu erhalten. Prinzipiell ist das sicher die einwandfreiste Methode. Er ging in der Weise vor, daß meist auf der linken Seite der Thorax eröffnet und ein Lungenlappen sorgfältig am Hilus isoliert wurde. Dann wurde der zu dem Lappen gehende Bronchus unterbunden und der erstere in ein Onkometer eingelegt, das mit einem Tambour versehen wurde. Die Tiere waren alle kurarisiert und künstlich respiriert. Zweifelsohne hat diese Methode den Vorzug, einfach zu sein und nur Gefäßpulse des betreffenden Lungenteiles zu geben. Gleichzeitig wurde auch der Carotisdruck registriert und in einigen wenigen Experimenten in der zweiten Mitteilung des Verfassers[3]) auch noch der Druck in der Pulmonalis gemessen, während in der ersten Arbeit nur Plethysmogramm und Carotis registriert waren. Aus diesen beiden letzteren Größen glaubte Weber Schlüsse ziehen zu können auf ein aktives Verhalten der Gefäße in der Lunge, und zwar schien es ihm speziell möglich, die passive und die aktive Veränderung der Blutfülle der Lunge auf Grund folgender Überlegungen unterscheiden zu können: Tritt infolge Erschwerung der Entleerung des linken Ventrikels eine Rückstauung im linken Vorhof und damit auch in der Lunge ein, so muß sich diese Veränderung fast gleichzeitig am Carotisdruck und Plethysmogramm äußern, weil der Weg zwischen linkem Ventrikel und Lunge sehr kurz ist; tritt dagegen eine Veränderung am Plethysmogramm der Lunge erst etwa 20 oder mehr Sekunden nach der Druck-

1) G. Baehr und E. F. Pick, Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. Bd. 74, S. 65.

2) E. Weber, Arch. f. Anatom. u. Physiol. Physiol. Abtlg. 1910, Suppl. S. 377.

3) E. Weber, Arch. f. Anatom. u. Physiol. Physiol. Abtlg. 1912, S. 383.

änderung in der Carotis auf, so spricht dies für eine Blutzunahme in der Lunge, bedingt dadurch, daß das Blut in vermehrter Menge dem rechten Herzen zuströmt. In beiden Fällen handelt es sich um passive Veränderungen der Lungenzirkulation, die sozusagen ein Spiegelbild der Veränderungen im großen Kreislauf sind. Es ist daher auch bei diesen beiden Vorgängen eine gewisse Kongruenz in der Intensität der Veränderungen zwischen Carotisdruck und Plethysmogramm zu erwarten. Liegt dagegen eine selbständige Tätigkeit der Lungengefäße vor, so werden sich Differenzen sowohl zeitlicher wie gradueller Art zwischen den beiden Größen ergeben, und aus diesem, vom Spiegelbild abweichenden Verhalten, hat der Autor dann seine Schlüsse auf die aktive Veränderung der Gefäße gezogen. Wenn auch Weber ein paar instruktive Beispiele bringt, um die Zuverlässigkeit seiner Schlußfolgerungen zu erhärten, so muß man doch Krogh[1]) beistimmen, wenn er der Ansicht ist, daß diese Methodik nicht genüge, um die Schlußfolgerungen, die Weber aus den Ergebnissen seiner Experimente zieht, voll zu rechtfertigen. Es erscheint doch mitunter recht schwierig, sicher die passive Beeinflussung auszuschließen, um so mehr, als bei einer Anzahl der reproduzierten Kurven die Ausschläge recht gering sind. Deswegen können die von Weber gezogenen Schlüsse natürlich doch richtig sein, nur geht der Beweis hierfür nicht mit Sicherheit aus seinen Versuchen hervor. Er ist offenbar durch die von ihm früher ausgeführten schönen Experimente über Gehirnzirkulation zu der Überzeugung gekommen, daß manche Organe über weitgehende Autonomie ihrer Gefäßweite verfügen; so lag es für ihn nahe, bei den Lungen ähnliches zu erwarten, und er war daher wohl auch eher geneigt, in seinen Kurven den Beweis für aktive Gefäßänderungen zu sehen.

Unsere nachfolgenden Versuche werden zeigen, daß tatsächlich einige der Beobachtungen Webers völlig richtig sind, daß aber andere ebenso entschieden auf einem Irrtum beruhen. Dieses schwankende Verhalten seiner Resultate gegenüber den unsrigen ist sicher in der Methodik begründet. Was dieselbe bei Weber so einfach, fast elegant macht, nämlich die Abschließung der Luftzufuhr zu dem registrierten Lungenlappen, das ist unseres Erachtens gerade ihr Mangel. Es ist ganz unvermeidlich, daß durch das Einführen der Lunge in den Plethysmographen das Organ etwas gequetscht wird, wie Weber dies auch selber beobachtete. Es sollte deshalb der Lungenlappen nach seiner Einführung zunächst wieder normal respiriert werden.

---

1) A. Krogh, Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 27, S. 239 ff.

Das ist aber nach der Unterbindung des Bronchus nicht mehr möglich. Der registrierende Lungenlappen ist dann ferner während der ganzen Dauer der Experimente völlig von der O_2-Zufuhr abgeschlossen; er wird deshalb nach kurzer Zeit dunkel verfärbt, und das Alveolargewebe verfällt der CO_2-Intoxikation. Es ist aber sehr wahrscheinlich, daß diese letztere auch einen Einfluß auf die Erregbarkeit der Gefäße haben wird, und dieser Einfluß ist vermutlich ein mit dem Grad der O_2-Verarmung wechselnder. Dann kommt drittens noch in Betracht, daß bei dieser Methodik der Alveolardruck nicht berücksichtigt wird. Der Bronchus ist abgebunden; wird nun Luft in dem Lappen resorbiert, was auch für N zutrifft, so kann dadurch eine Volumverminderung vorgetäuscht werden, was allerdings dann zu einer kontinuierlichen Abnahme des Volumens führen müßte[1]). Noch wichtiger aber erscheint, daß unter diesen Umständen (abgebundener Bronchus) toxische Einflüsse auf die Bronchialmuskulatur der übrigen Teile der künstlich respirierten Lunge eine Spannungsänderung in der Alveolarluft hervorbringen. Wir kennen aber aus den Studien über Unter- und Überdruck den bedeutenden Einfluß der Alveolarluftspannung auf die Lungenzirkulation. Wird z. B. durch irgendeinen Eingriff Bronchokonstriktion und dadurch bei künstlicher oder natürlicher Atmung Lungenblähung hervorgerufen, so wird durch Zunahme der Dehnung und der Alveolarspannung der Blutzufluß in jene Lungenpartien stark gehemmt, und es strömt infolgedessen ein entsprechend größerer Teil in den nicht geblähten abgebundenen Lungenlappen. Dadurch können hier sekundär Veränderungen der Zirkulation entstehen, die irrtümlicherweise primär dieser zugeschoben werden. Sodann ist auch noch in Betracht zu ziehen, daß bei der Weberschen Versuchsanordnung die Temperatur der verschiedenen Teile der Lunge eine verschiedene sein muß. Der in das Onkometer eingeschlossene Lappen hat auf seiner Oberfläche eine Temperatur von etwa 34° C, während die freiliegenden Lappen sich bedeutend abkühlen. Auch hier besteht die Möglichkeit, daß die ungleich temperierten Gefäße ungleichartig auf Reize und Gifte reagieren, wenigstens in quantitativer Hinsicht. Es können dadurch die Ergebnisse für den kleinen registrierenden Lappen, weil ja derselbe Herzschlag alle Gefäßgebiete der Lunge versorgt, multipliziert oder dividiert werden, was bei den sowieso oft nicht bedeutenden Veränderungen Täuschungen veranlassen kann. Inwieweit den hier vorgebrachten

---

1) Bei einer solchen Luftresorption in den Alveolen verändern sich aber die Anschläge des Plethysmogrammes nicht unbedeutend.

Bedenken gegenüber der Methodik Bedeutung für die Richtigkeit der Weberschen Resultate zukommt, können wir nicht entscheiden. Wir sehen aber in denselben die einzige Möglichkeit, die Differenzen in den beiderseitigen Ergebnissen zu erklären. Natürlich kann E. Weber a priori auch die erhaltenen Differenzen zu Lasten unserer Methodik buchen. Wir wollen deshalb zunächst etwas ausführlicher auf dieselben eingehen.

Auf Grund der jahrelangen Erfahrungen, die der eine von uns über die Lungenzirkulation gewonnen, glaubten wir zu einer erfolgreichen Lösung der alten Streitfrage unser Handeln nach folgenden Gesichtspunkten einrichten zu sollen.

Es ist notwendig, daß das ganze Lungengewebe unter gleichmäßigen physikalischen und chemischen Verhältnissen steht und deshalb muß auch die plethysmographische Registrierung sich auf das ganze zur Verfügung stehende Gewebe erstrecken. Nur so ist es zu vermeiden, daß durch Blähungsunterschiede in den künstlich atmenden Lungenpartien Veränderungen in der Zirkulationsgröße sich einstellen, welche dann sekundär die Blutfülle des nicht atmenden kollabierten Lungenlappens beeinflussen. Dies wurde dadurch erreicht, daß die wesentlich kleinere linke Lunge abgebunden wurde und die gesamte rechte Lunge in der von Cloetta[1]) beschriebenen Weise in einen passenden Plethysmographen eingeschlossen wird. So steht denn das gesamte funktionierende Lungengewebe unter Kontrolle durch das registrierte Plethysmogramm.

Es erschien ferner durchaus wünschenswert, daß dieses Gewebe sich auch in einem dem normalen Respirationszustand möglichst ähnlichen befinde. Es wurde deshalb die Lunge rhythmisch durch Erzeugung von negativem Druck im Plethysmographen normal inspiriert; während dieser Lungengymnastik blieb natürlich die Leitung zum Schreibhebel abgeklemmt. Für die kurze Dauer des jeweiligen Eingriffes wurde die Lunge in den Zustand der beginnenden Inspiration gebracht, so daß das Gewebe stets lufthaltig und hellrosa gefärbt war. Da also bei dieser Anordnung die Kommunikation der rechten Lunge mit dem Bronchus offen war, so bestand theoretisch wenigstens die Möglichkeit, daß durch Änderungen im Bronchialmuskeltonus auch Volumveränderungen der Lunge herbeigeführt würden. Um diesen Einfluß sicher zu erkennen und auszuschalten, wurde in die Trachea eine doppelläufige Kanüle, deren innere Röhre bis zur Bifurkation reichte, eingebunden, durch welche unter ganz

1) Cloetta, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 63, S. 147; Bd. 66, S. 409.

bestimmtem Druck gleichmäßig O_2 zu- und abströmte; die betreffenden Drucke wurden durch Wassermanometer registriert. Ist nun z. B. die Lunge des kurarisierten Tieres absolut ruhiggestellt und strömt der Sauerstoff ganz gleichmäßig mit einem Druck von 2,5 cm H_2O in die Bifurkation ein, so zeigt sich jede Änderung im Alveolar- bzw. Bronchialdruck sofort an den Wassermanometern an. Es kann daher eine allfällige Volumänderung des Plethysmogramms nicht irrtümlich auf Änderung des Luftgehaltes zurückgeführt werden und ebenso können Druckschwankungen im Alveolarraum erkannt und deren Einfluß auf die Kapillaren festgestellt werden. Wir bekommen somit ein Plethysmogramm des gesamten Lungengewebes, das unter normalen Respirationsverhältnissen und gleichmäßiger Temperatur steht und bei dem jede Volumveränderung sofort auf ihre Ursache: Zirkulations- oder Gasdruckänderung zurückgeführt werden kann.

Da uns das Plethysmogramm nur über die Gefäßweite Auskunft geben kann, so mußte natürlich noch der Druck in der zuführenden Arterie bestimmt werden. Es wurde daher in allen Versuchen gleichzeitig der Pulmonalisdruck gemessen, indem eine Kanüle in einen Ast der linken Pulmonalis möglichst weit zentral eingebunden wurde, so daß die Messung fast am Ursprung der Pulmonalis stattfand. Besondere Aufmerksamkeit wurde der Registrierbarkeit dieses Druckes zugewendet, weil von deren Zuverlässigkeit fast alles abhängt. Es sollte unseres Erachtens dabei das gleiche Prinzip wie beim Hg-Manometer angewendet werden, damit sowohl die Einzelausschläge als auch die absoluten Steigungen und Senkungen ohne jede Vergrößerung, unrichtige Übertragung oder sonstige Entstellung direkt proportional und meßbar aufgezeichnet werden. Diesen Anforderungen konnte nur entsprochen werden, wenn das Wassermanometer, welches den Pulmonalisdruck zunächst auffing, auch gleichzeitig mittels eines Schwimmers die Veränderungen seines Standes senkrecht aufzeichnete, gerade wie ein Hg-Schwimmer. Die Erfüllung dieser Anforderungen machte ziemliche technische Schwierigkeiten; aber wir haben sie mit Hilfe unseres Laboratoriumdieners schließlich in Gestalt eines Paraffinschwimmers in völlig befriedigender Weise überwunden. Wenn Bradford und Dean[1]) sowie eine Reihe anderer Autoren bei der Registrierung der Pulmonalis unbefriedigende, d. h. nicht genügend sichtbare Resultate erhielten, so lag dies sicher zum großen Teil an der Methodik; auch bei den von Weber abgebildeten Kurven sind

1) Bradford und Dean, Journal of Physiol. 1894.

die Veränderungen des Pulmonalisdruckes manchmal nur mit Mühe zu erkennen. Als Beweis für das gute Funktionieren unserer ganzen Versuchsanordnung dürfen wir hervorheben, daß dieselben Eingriffe stets auf den Kurven fast geometrisch genau die gleichen Resultate lieferten, sei es bei Wiederholung an demselben, sei es bei verschiedenen Tieren.

Durch die gleichzeitige Registrierung des gesamten Lungenvolumens, des Alveolar- bzw. Bronchialdruckes, des Druckes in der Carotis und der Pulmonalis in der angegebenen Weise erschien uns eine methodisch genügend sichere Grundlage gegeben, um mit Aussicht auf Erfolg das alte Problem der Lungenvasomotoren anzufassen. Natürlich muß die gegenseitige Assistenz eingeübt sein; die Operationen müssen möglichst rasch ausgeführt werden. Etwa 40 Minuten nach Beginn waren meist die verschiedenen Registrierapparate in Funktion. Die Tiere, Kaninchen, Katzen Hunde, wurden je nach der Art mit Urethan, Paraldehyd oder Neuronal und Äther narkotisiert. Meist sistierten nach der doppelseitigen Eröffnung des Thorax auch die abdominalen Atembewegungen. In einzelnen Fällen wurde auch Curare gegeben. Wird fix und schonend zugleich operiert und werden die Tiere genügend erwärmt, so ertragen sie die großen Eingriffe recht gut.

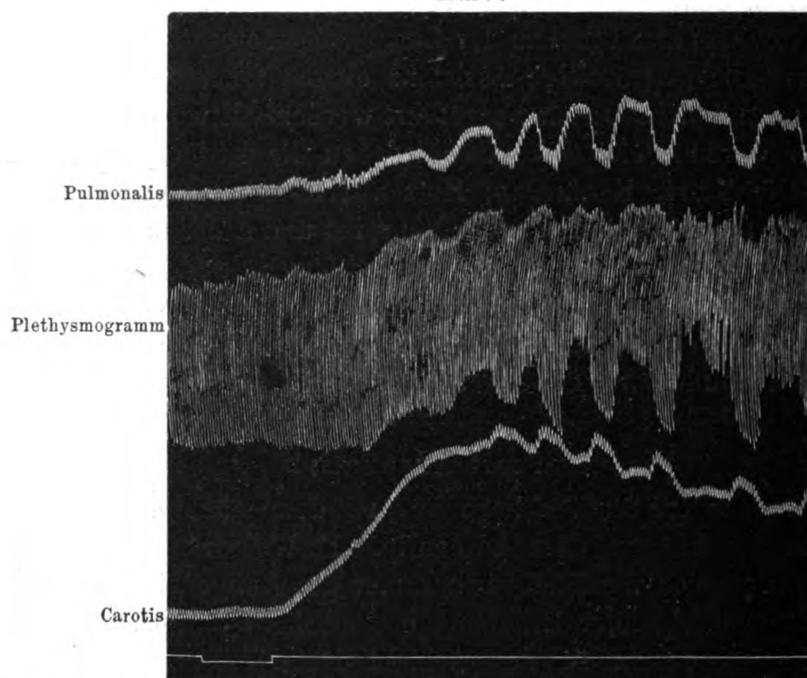
Versuche mit Adrenalin.

Wir haben unsere Studien begonnen mit dem mächtigsten Vasotonikum, das wir kennen, dem Adrenalin. E. Weber[1]) beobachtete bei Adrenalininjektion am Plethysmogramm der Lunge eine primäre Senkung mit nachfolgender Erhebung und schließt daraus, daß das Adrenalin im Gegensatz zu der Ansicht Brodies zunächst eine Vasokonstriktion hervorrufe und daß dadurch der Nachweis von Konstriktoren in den Lungengefäßen gelungen sei. Nachträglich werden dann die Gefäße erweitert und zwar gehen diese beiden Veränderungen in den Gefäßen der Lungen nicht parallel denen im übrigen Körper. Wenn diese Auffassung richtig ist, dann muß man erwarten, daß die Senkung des Plethysmogramms zuerst auftritt; denn die Adrenalinwirkung ist peripher; bei intravenöser Injektion bekommt also zuerst der kleine Kreislauf die ungeschmälerte Wirkung der eingespritzten Dosis zu spüren; es müßte infolgedessen auch der Pulmonalisdruck vor dem Carotisdruck zu steigen beginnen, um dann nachträglich, bei eintretender Gefäßerweiterung in der Lunge wieder zu sinken, im Gegensatz zum Carotisdruck. Von einer derartigen

1) a. a. O. 1910, S. 410.

Einwirkung haben wir in unseren zahlreichen (über 40) Experimenten nichts beobachtet. Wir reproduzieren als Beleg dafür die Kurve 1 welche von einer Katze (2800 g) gewonnen ist, bei welcher die gesamte rechte Lunge in beginnender Inspirationsstellung im Plethysmographen eingeschlossen war, die linke abgebunden, der Druck in der linken Pulmonalis gemessen wurde. Zur Narkose war Paraldehyd und Äther verwendet worden. Obwohl die Registrierungen gerade hier mit den empfindlichsten Apparaten vorgenommen wurden,

Kurve 1.

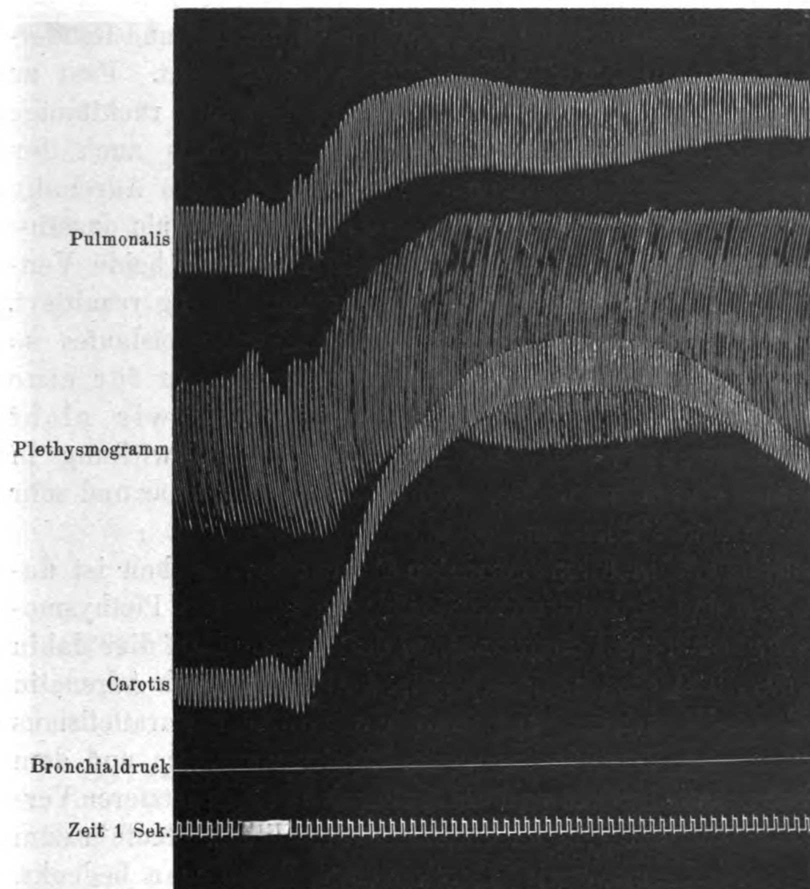


Katze 2800 g; bei der Marke wird $^1/_{10}$ mg Adrenalin in 1 ccm H_2O intravenös eingespritzt.

läßt sich weder am Plethysmogramm noch an der Pulmonalis die geringste primäre Veränderung nachweisen. Prompt setzt die Steigerung des arteriellen Druckes ein und fast gleichzeitig beginnt der Pulmonalisdruck zu steigen, die Ausschläge des Plethysmogrammes nehmen zu und nach und nach hebt sich auch das Gesamtvolumen der Lungen. Sehr hübsch zeigt sich an dieser Kurve der erregende Einfluß des Adrenalins auf das Atmungszentrum, von dem wir noch nicht sicher sagen können, ob er direkt oder indirekt durch Zirkulationsänderungen zustande kommt. Man könnte vielleicht denken, daß diese einsetzenden Atembewegungen einen Einfluß auf die Druck- und Volumenkurven des kleinen Kreislaufes haben, doch ist dies

sicher nicht der Fall. Denn jene Veränderungen treten auf, bevor es zu einer Beeinflussung der Atmung gekommen ist. Einen direkten Beweis für diese Unabhängigkeit von den Atmungsbewegungen gibt übrigens die Kurve 2, welche von einer anderen Katze bei genau der gleichen Versuchsanordnung gewonnen ist, und bei welcher

Kurve 2.



Die Katze erhält bei der Marke 1/10 mg Adrenalin gelöst in 1 ccm H_2O intravenös.

keinerlei Atembewegungen ausgelöst wurden. Trotzdem ist die Veränderung der Plethysmogramm- und Pulmonaliskurven eine ganz gewaltige und im gleichen Sinn verlaufend, wie bei dem anderen Versuch. Auch hier beginnt der Pulmonalisdruck genau im gleichen Augenblick zu steigen, wie der Druck in der Carotis und gleichzeitig werden die Ausschläge des Plethysmogramms größer und kurze Zeit nachher hebt sich auch das Gesamtniveau desselben bedeutend. Genau in der gleichen Weise sind die Resultate bei einer Reihe

weiterer Versuche mit Adrenalininjektion bei Katzen und Hunden ausgefallen.

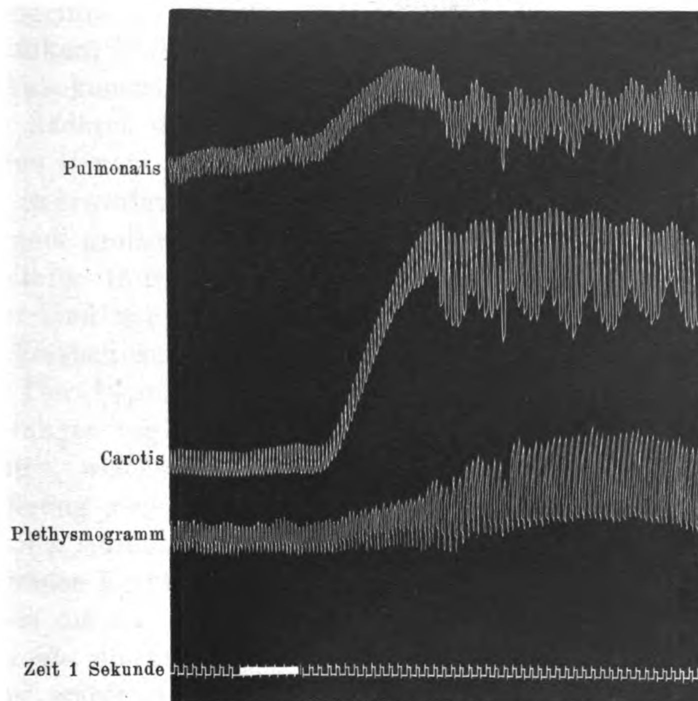
Der ganze Verlauf der Kurven scheint uns dafür zu sprechen, daß die Ergebnisse der Adrenalinwirkung in folgender Weise und Reihenfolge sich vollziehen: Zuerst Verengerung der kleinen Gefäße der Peripherie des großen Kreislaufs, dadurch Druckerhöhung im Kapillarsystem und Zuschieben einer größeren Menge Blut in den rechten Ventrikel, was Ansteigen des Pulmonalisdruckes und Größerwerden der Pulsationen des Plethysmogramms verursacht. Fast zu gleicher Zeit, vielleicht sogar etwas früher, erreicht die rückläufige Wirkung der Gefäßverengerung des großen Kreislaufes auch den Carotisdruck und steigert denselben. Inzwischen ist das Adrenalin aber auch in die Muskulatur des Herzens eingedrungen; übt daselbst ebenfalls seinen erregenden Einfluß aus und zwar auf beide Ventrikel, so daß eine weitere Steigerung der Gesamtleistung resultiert, wie dies an allen Faktoren des großen und kleinen Kreislaufes so deutlich zum Ausdruck kommt. Irgendein Anzeichen für eine primäre Vasokonstriktion in der Lunge haben wir nicht beobachten können; wenn überhaupt die Adrenalinwirkung in diesem Sinne sich da äußern wollte, so müßte dies ja primär und sehr deutlich zum Ausdruck kommen.

Übereinstimmend in allen normalen Adrenalinversuchen ist dagegen nicht nur das Größerwerden der Ausschläge des Plethysmogramms, sondern auch die Volumzunahme desselben. Darf dies dahin gedeutet werden, daß eine aktive Gefäßerweiterung durch Adrenalin bewirkt werde? Es scheint uns, daß ein gewisser Parallelismus besteht zwischen den Veränderungen am Plethysmogramm und dem Steigen des Pulmonalisdruckes und daß daher die beiden letzteren Veränderungen sekundär bedingt sind durch die vermehrte Blutzufuhr zum rechten Ventrikel bei gesteigerter Herzleistung. Wenn man bedenkt, wie unter der Adrenalinwirkung ein Teil der Masse des Blutes aus dem großen Kreislauf herausgedrückt wird, so scheinen die registrierten Veränderungen am kleinen Kreislauf denselben zu einer Art »Überlaufventil« zu stempeln. Eine Vasokonstriktion im Lungengebiet wäre deshalb eine durchaus unzweckmäßige Einrichtung der Adrenalinwirkung.

Wenn nun auch die Funktion als Blutreservoir, welche die Lunge in diesem Falle übernimmt, völlig die Veränderungen an Pulmonalis und Plethysmogramm erklären könnte, so besteht doch die Möglichkeit, daß daneben noch eine aktive Vasodilatation stattfindet. Es würde eine solche Wirkung durchaus der Aufgabe des kleinen Kreis-

laufs, vorübergehend die Blutmassen zu speichern, entsprechen. Ob sie wirklich besteht, ist auf Grund der bisher erwähnten Ergebnisse kaum zu entscheiden; der Versuch, eine bestimmte quantitative Beziehung der durch Adrenalin hervorgerufenen Veränderungen vom Carotisdruck : Pulmonalisdruck : Plethysmogrammsteigerung aufzustellen, ist uns nicht gelungen. Es wäre dies vielleicht dann möglich, wenn durch das Adrenalin die Pulsfrequenz gar nicht beeinflußt würde. Letzteres ist jedoch häufig und durchaus nicht gleichmäßig

Kurve 3.

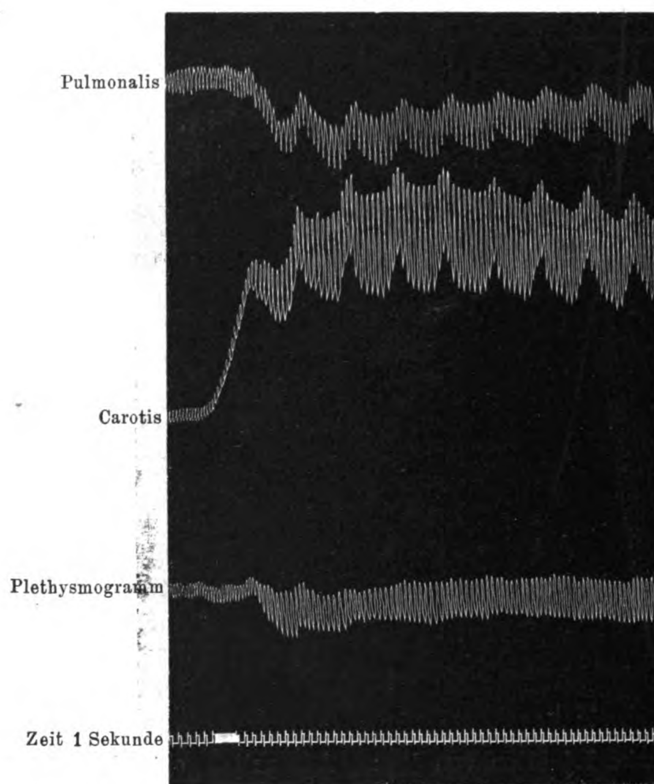


Katze; bei der Marke Injektion von $^2/_{10}$ mg Adrenalin, gelöst in 2 ccm H_2O.

der Fall. Wird aber z. B. die Pulsfrequenz plötzlich stark erniedrigt, wie dies bei einer anderen Katze nach $^2/_{10}$ mg Adrenalin eintrat (Kurve 3, Rückgang von 144 auf 94 Pulse), so erhält trotz des größeren Schlagvolumens der kleine Kreislauf relativ wenig Blut und das Verhältnis: Steigerung des Carotisdruckes zur Veränderung der Pulmonalis und Plethysmogramm wird zuungunsten der letzteren verschoben. Bei einer sehr starken Pulsverlangsamung wäre es sogar möglich, daß der Druck in der Carotis wohl steigt, weil die starke Gefäßverengerung die durch die verlangsamte Herzaktion bedingte geringere Zufuhr überkompensiert, daß aber im kleinen Kreislauf eine solche exzessive Verlangsamung trotz der Vergrößerung des

Schlagvolumens doch zu einer absoluten Abnahme der zirkulierenden Blutmasse daselbst führen müßte. Es wäre dann zu erwarten, daß bei der Systole wohl die Zirkulation sich ziemlich auf der normalen Höhe halten würde, bei der Diastole infolge der bedeutenden Verlangsamung der Frequenz aber unter das Normalniveau sinken müßte. Daß diese theoretischen Überlegungen tatsächlich mitunter in die Praxis sich umsetzen können, zeigt die Kurve 4. Eine Katze hat hier

Kurve 4



Katze; bei der Marke Injektion von $^4/_{10}$ mg Adrenalin; paradoxe Reaktion durch starke Pulsverlangsamung.

eine große Adrenalindosis erhalten, 0,4 mg; die Pulsfrequenz fällt von 180 auf 96. Durch diese Verlangsamung wird die durch die Drucksteigerung im großen Kreislauf sonst bedingte vermehrte Zufuhr zum kleinen Kreislauf überkompensiert, d. h. es nimmt wohl das Schlagvolumen des rechten Ventrikels zu, aber das Minutenvolumen sinkt. Auf der Kurve 4 kommt dieses Verhalten sehr hübsch zum Ausdruck durch das Größerwerden der Plethysmogramm- und Pulmonalispulse bei gleichzeitiger Niveausenkung der beiden. Es ist nicht leicht, so

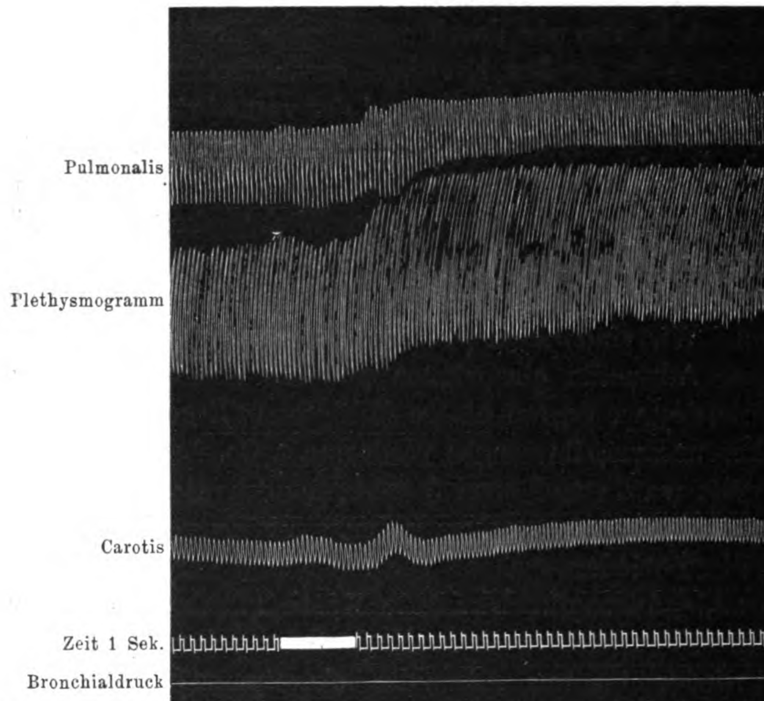
instruktive Kurven zu erhalten, weil meist bei größeren Adrenalindosen die Pulsverlangsamung mit Irregularität einhergeht. Es beweisen diese Vorkommnisse auch, daß die Steigerung des Blutgehaltes der Lunge bei der normalen Adrenalinwirkung nicht zurückgeführt werden darf auf eine Stauung im linken Ventrikel.

Wegen der durch Änderung der Pulsfrequenz eintretenden Veränderungen ist es also bei der bisherigen Versuchsanordnung nicht möglich, zu entscheiden, ob eine aktive Gefäßdilatation in der Lunge durch Adrenalin neben der passiven bedingt wird. Wir haben uns deshalb eines Kunstgriffes, welchen wir den englischen Autoren namentlich H. Dale[1]) verdanken, bedient, indem wir durch vorgängige Ergotoxininjektion die Vasokonstriktion im großen Kreislauf auszuschalten versuchten. Fällt dadurch die Blutdrucksteigerung und der vermehrte Zufluß zum rechten Herzen dahin, so ist auch am kleinen Kreislauf keine Veränderung zu erwarten, vorausgesetzt, daß das Adrenalin nicht dort, im Gegensatz zum großen Kreislauf, seine supponierte Wirksamkeit als Gefäßerweiterer trotz Ergotoxin beibehalten hat. Über diesen letzteren Punkt sind wir aber gar nicht orientiert. Es kam also zunächst auf den Versuch an. Wir sind dabei so vorgegangen, daß wir zunächst dem Tier $^1/_{10}$ mg Adrenalin einspritzten und die entstehenden Veränderungen registrierten, darauf einige Milligramm Ergotoxin verabreichten, welches uns von Burroughs Wellcome & Co. freundlichst zur Verfügung gestellt wurde und etwa 5 Minuten nach dieser Injektion dieselbe Adrenalindosis wie vorher gaben. In Kurve 5 sind die erhaltenen Resultate wiedergegeben. Sie entstammt derselben Katze, welche die normale Adrenalinwirkung in Kurve 2 lieferte und dient somit als direktes Vergleichsobjekt. Nach 3,2 mg Ergotoxin intravenös wurde wieder $^1/_{10}$ mg Adrenalin eingespritzt, worauf der Carotisdruck sich fast gar nicht änderte. Trotzdem tritt aber eine deutliche Vergrößerung der Ausschläge des Plethysmogramms ein und das Gesamtvolumen desselben nimmt zu. Das würde nun eindeutig für eine Gefäßerweiterung in der Lunge sprechen, wenn nicht auch gleichzeitig der Pulmonalisdruck etwas ansteigen würde. Bei einer ganz reinen Gefäßdilatation wäre dies nicht möglich. Es scheint somit doch noch eine sonstige, wenn auch geringfügige Wirkung des Adrenalins entweder auf die Herzkraft oder den Blutzufluß zum rechten Ventrikel mitzuspielen. Infolgedessen dürfen wir die Volumzunahme des Plethysmogramms in diesem Versuch nicht ausschließlich der Gefäßdilatation zuschreiben. Daß aber doch etwas für diese

1) H. Dale, Journ. of Physiol. XXXIV, S. 201 und XLVI, S. 291.

übrig bleibt, zeigte uns ein anderer Versuch, bei welchem nach Ergotoxin weder die Carotis- noch die Pulmonaliskurve durch Adrenalin verändert wurde und trotzdem das Plethysmogramm etwas anstieg. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß die Angriffspunkte für die erweiternde Wirkung des Adrenalins eventuell auch durch Ergotoxin abgeschwächt werden konnten. Jedenfalls können wir auf Grund des vorliegenden Materials nur sagen, daß die vasodilatatierende Wirkung des Adrenalins auf die Lungengefäße eine

Kurve 5.



Katze; bei der Marke wird $^1/_{10}$ mg Adrenalin in 1 ccm H_2O eingespritzt, nachdem vorher 3,2 mg Ergotoxin injiziert worden waren.

geringe zu sein scheint und etwas anderes wäre ja auch der ganzen anatomischen und physiologischen Anlage des kleinen Kreislaufs nach durchaus nicht notwendig.

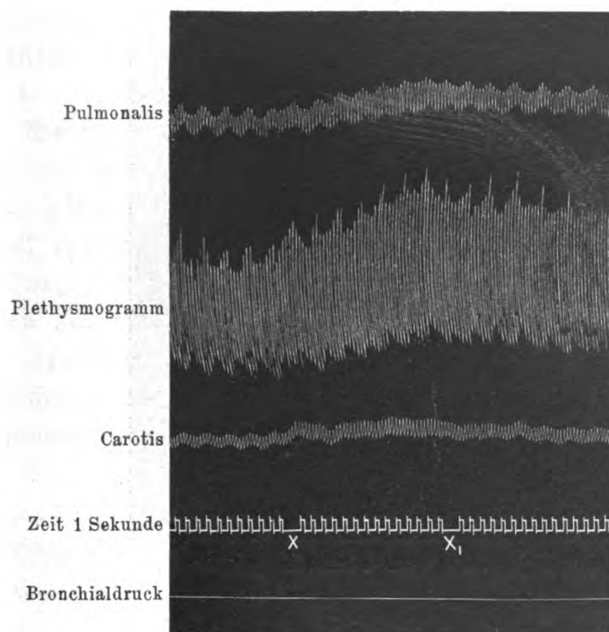
Wir dürfen infolgedessen annehmen, daß der Komplex der normalen Adrenalinwirkung im kleinen Kreislauf: Steigerung des Pulmonalisdruckes und Zunahme der Ausschläge und des Volumens des Plethysmogramms der Lunge in der Hauptsache durch den vermehrten Zufluß zum rechten Herzen bedingt ist. Auszuschließen ist eine Vasokonstriktion durch Adrenalin.

In allen diesen Versuchen mit Adrenalin wurde der intrabronchiale Druck in keiner Weise verändert; die registrierten Veränderungen sind also ausschließlich zirkulatorischer Natur.

Wirkung des Alkohols.

Bei seinen Untersuchungen hat E. Weber (a. a. O.) durch Injektion von Alkohol eine Vergrößerung des Lungenplethysmogramms erhalten bei gleichbleibendem Pulmonalisdruck. Er zieht daraus den

Kurve 6.



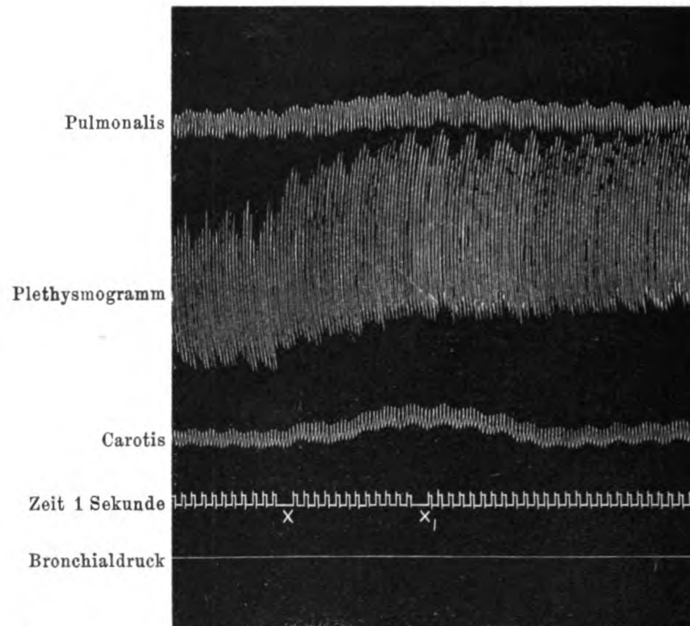
Katze; bei ⋊ Beginn der Injektion von 4 ccm Ringerlösung, bei $⋊_1$ Schluß.

Schluß, daß die Existenz vasodilatatierender Nerven in der Lunge bewiesen sei.

Der Alkohol ist eine Substanz mit sehr wenig differenzierter Wirkung; abgesehen von seinem allgemein lähmenden Einfluß kommen ihm keine spezifischen fördernden oder hemmenden Wirkungen zu. Daß der Alkohol, wie E. Weber als bewiesen erachtet, in besonderer Weise die Vasodilatatoren der Lunge errege, erschien daher ebenso interessant wie auffallend. Wir haben einige Versuche mit Alkoholinjektionen bei Katzen und Hunden ausgeführt. In erster Linie erschien dabei notwendig, die Veränderung festzustellen, die das Einlaufen größerer Flüssigkeitsmengen in das rechte Herz zur Folge hat. Kurve 6 gibt die Veränderung nach Injektion von 4 ccm Ringer-

lösung in die Jugularis einer Katze wieder. Wie zu erwarten, trat ohne Änderung der Pulsfrequenz eine Zunahme des Lungenvolumens, eine leichte Drucksteigerung an Pulmonalis und Carotis auf; ein Beweis für die exakte Registrierung auch relativ geringfügiger mechanischer Veränderungen am Kreislauf. Auf Grund des hier schon zutage getretenen Einflusses von 4 ccm Flüssigkeitszuwachs

Kurve 7.



Katze; bei >< Beginn der Injektion von 4 ccm 10%igen Alkohols; $><_1$ Schluß.

haben wir dieses Volumen bei den Alkoholinjektionen nicht überschritten im Gegensatz zu E. Weber, der meist 10 ccm einspritzte, aber ohne Angabe der entsprechenden Kontrollversuche mit Ringerlösung. Nachdem diese mechanische Seite der Injektionswirkung festgestellt war, wurde dieselbe Menge 10%iger Alkohol eingespritzt. Die entstandenen Veränderungen zeigt die Kurve 7. Man erkennt gegenüber der einfachen Wasserinjektion eine geringfügige Vergrößerung des Lungenvolumens. In einigen anderen Versuchen an Katzen waren die Volumvergrößerungen der Lunge deutlicher, gleichzeitig stieg aber in allen jenen Fällen auch der Pulmonalisdruck etwas an, so daß man eher den Eindruck einer vorübergehenden vermehrten Leistung des rechten Ventrikels hatte. Kurve 8 zeigt die Resultate bei Injektion von 5 ccm 10%igen Alkohols an einem kleinen Hund von 6500 g. Auch hier ist die Wirkung durchaus keine andere, als der ent-

sprechenden Menge Ringerlösung zukommt. Einmal haben wir sogar bei einer sekr kräftigen Katze von 4000 g nach Einlauf von 4 ccm 10%igen Alkohols eine Senkung des Lungenvolumens bei gleichzeitigem Ansteigen des Pulmonalisdruckes erhalten, wie in sehr deutlicher Weise auf Kurve 9 zu sehen ist. Es kann diese Veränderung nur im Sinne einer Vasokonstriktion gedeutet werden, und es beweist dieses Vorkommnis, daß die Wirkungen des Alkohols auf die Lungengefäße durchaus nicht einheitlich sind. Wir müssen uns vielmehr auf den Standpunkt stellen, daß der Akohol auch im kleinen Kreislauf zunächst wohl als ein lokales Reizmittel, bzw. als ein Protoplasmagift wirkt, dessen Einfluß je nach Dosis, Tierart und Disposition sich sehr verschieden gestaltet. Ein Mittel zum Nachweis der Existenz spezifischer Vasodilatatoren ist er unserer Meinung nach nicht. Wenn E. Weber in dieser Richtung zu anderen Resultaten gelangte, so liegt dies, abgesehen von der allgemeinen Methodik, wohl auch an der Größe der verwendeten Dosis Alkohol, indem er mitunter 10 ccm 20%igen Alkohol einspritzte. Das sind Dosen, die sicher schon stark toxisch wirken, wie dies auch deutlich aus der Kurve S. 388 hervorgeht. Dadurch entstehen aber sofort dynamische Veränderungen, von denen es unserer Meinung nach unrichtig ist, anzunehmen, daß sie spezifische Einflüsse auf die Gefäßnerven eines Organes darstellen.

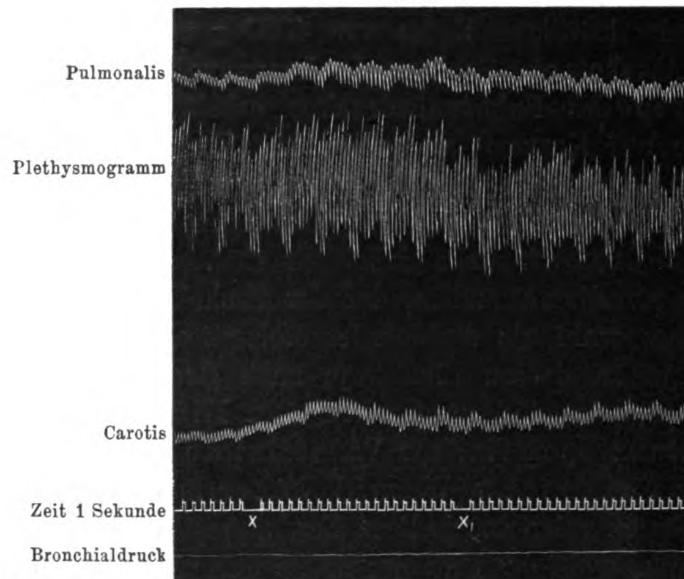
Versuche mit β-Imidoazolyläthylamin.

Diese Substanz ist in der letzten Zeit vielfach experimentell geprüft worden. E. Weber[1]) hat mit seiner Methode festgestellt, daß das Imido Roche eine Senkung des Carotisdruckes und eine Hebung des Plethysmogramms verursache; er betrachtet daher dasselbe als einen die Lungengefäße aktiv erweiternden Körper. Baehr und Pick haben dieselbe Substanz auf ihre Wirkung gegenüber den Blutgefäßen der Lunge geprüft, indem sie es der Tyrodeschen Lösung bei der künstlichen Zirkulation durch die Lungen zusetzten. Die Ausflußmenge wurde bei 1‰ Gehalt der Spülflüssigkeit nicht verändert, eine Einwirkung auf die Lungengefäße deshalb von den Autoren als unwahrscheinlich betrachtet.

Gerade die Verwendung dieser Substanz schließt eine gewisse Gefahr der Täuschung in sich, da sie durch andersartige Wirkungen sekundär Veränderungen am Zirkulationssystem hervorruft. Wir bedienten uns des auch von den anderen Experimentatoren meist ver-

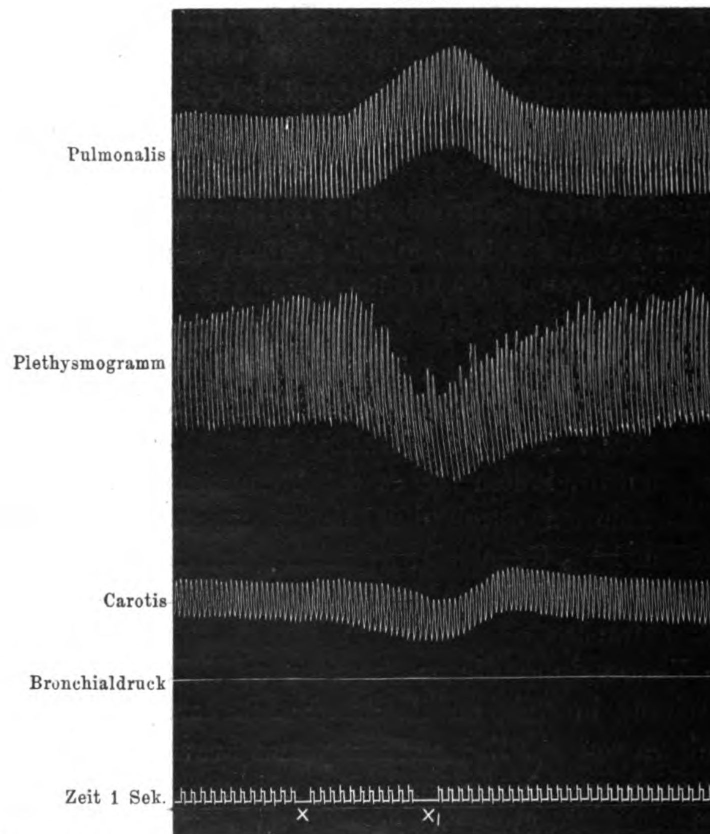
1) 1912, S. 393.

Kurve 8.



Hund; bei $\times$ Beginn d. Injekt. 5 ccm 10%igen Alkohols, bei $\times_1$ Ende d. Injekt.

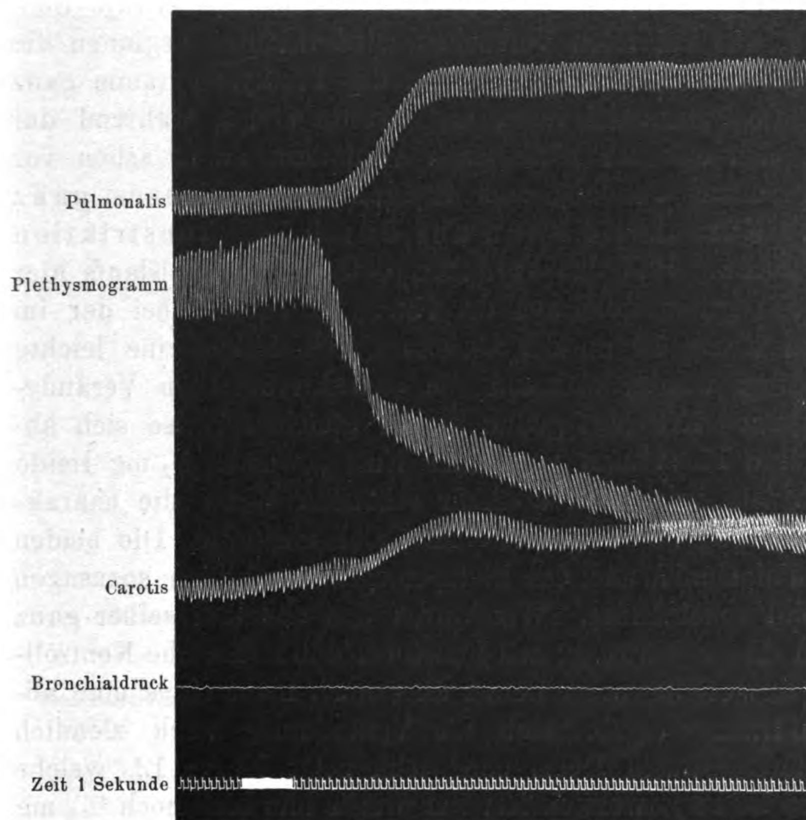
Kurve 9.



Katze; bei $\times$ beginnt d. Injekt. v. 4 ccm einer 5%igen Alkohollösg., bei $\times_1$ Schluß.

wendeten Imido, das uns von der Firma Hoffmann-La Roche u. Co. zur Verfügung gestellt war. Nun ist bekannt, daß diese Substanz Bronchospasmus hervorruft. Wird ein Tier künstlich respiriert, so entsteht bei Imidowirkung eine artifizielle Lungenblähung, und da dieselbe durch Überdruck zustande kommt, so hat sie einen sehr bedeutenden Einfluß auf die Lungenzirkulation, indem zu den stark geblähten Teilen weniger Blut fließen kann. Besteht nun irgendein

Kurve 10.



Kaninchen 2800 g, erhält bei der Marke intravenös 1 mg Imido gelöst in 1 ccm H_2O.

anderer Lungenbezirk, welcher dieser Blähung entzogen ist (z. B. in der Weberschen Versuchsanordnung), so bildet der betreffende Lappen sozusagen ein Reservoir für die vor den geblähten Lungenteilen sich stauenden Blutmassen, und es kommt zur passiven Blutzunahme in demselben. Gerade bei Benutzung solcher Substanzen sollte stets das gesamte Lungenvolumen registriert und eine künstliche Lungenblähung, wie sie durch die rhythmische Überdruckatmung verursacht wird, ausgeschlossen werden. Es hat sich denn auch bei unserer

Versuchsanordnung niemals eine Veränderung des Bronchialdruckes eingestellt und infolgedessen auch keine Vergrößerung des Lungenvolumens durch Gasstauung stattgefunden. Die im folgenden mitgeteilten interessanten Ergebnisse sind deshalb ausschließlich als zirkulatorisch bedingt zu betrachten.

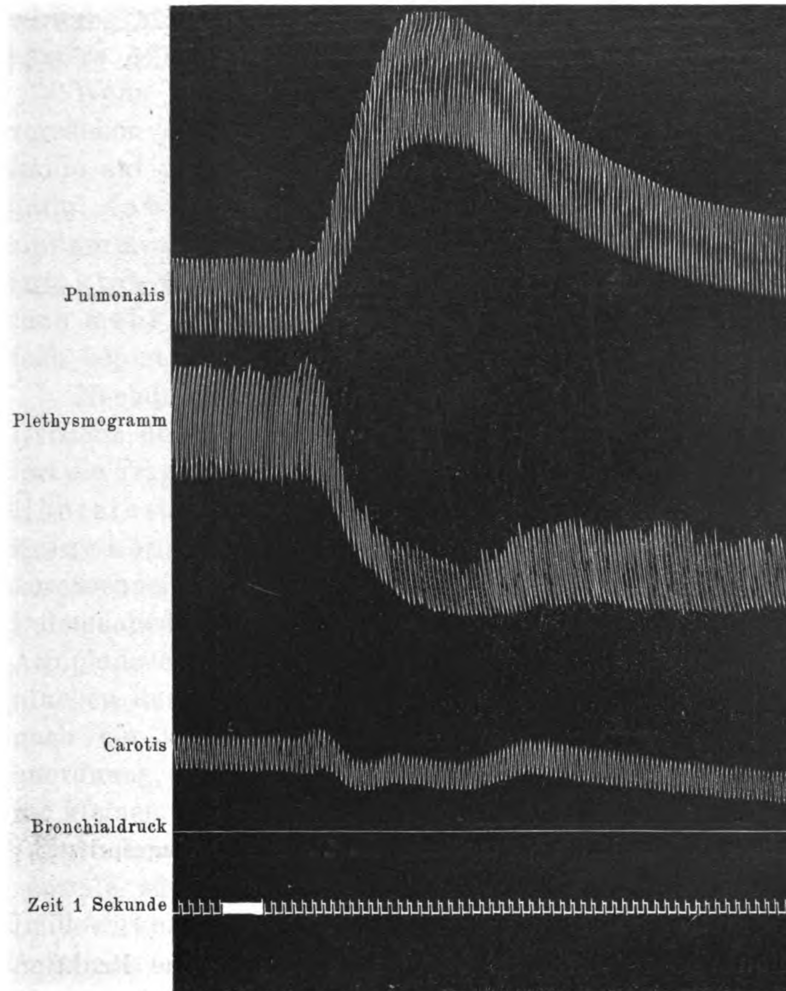
Bei keinem der vorher besprochenen Präparate sind die Resultate in allen Versuchen so völlig übereinstimmend, wie bei Anwendung von Imido. Kurve 10 zeigt den Einfluß von 1 mg bei einem Kaninchen von 2800 g. Erst etwa 10 Sekunden nach Anfang der Injektion, ein Verhalten, das bei allen Versuchen wiederkehrte, beginnen die charakteristischen Veränderungen, indem das Plethysmogramm ganz rapid sinkt, die Pulmonalis rasch und kräftig steigt, während der Carotisdruck sich offenbar nicht stark verändert, da er schon vor der Injektion etwas Tendenz zum Steigen hatte. Dieses ganz ungewohnte Kurvenbild kann nur durch Vasokonstriktion erklärt werden. Daß das Verhalten des großen Kreislaufs hier gar keine Rolle spielt, geht aus der Kurve 11 hervor, bei der im Gegensatz zu Kurve 10 an der Carotis durch Imido eine leichte Senkung bedingt wurde, während die charakteristischen Veränderungen im kleinen Kreislauf genau in der gleichen Weise sich abspielten. Kurve 11 stammt von einer Katze, welche $^1/_2$ mg Imido intravenös erhielt, worauf in denkbar schönster Weise die charakteristische Änderung im kleinen Kreislauf sich einstellte. Die beiden Kurven der Pulmonalis und des Plethysmogramms bilden sozusagen ein Spiegelbild voneinander. Wir waren das erstemal selber ganz betroffen von dieser Wirkung; wir haben deshalb zahlreiche Kontrollexperimente ausgeführt, unter denen aber auch nicht eines eine abweichende Wirkung ergab. Daß die Veränderung auch ziemlich genau der eingespritzten Dosis entspricht, zeigt Kurve 12, welche von derselben Katze gewonnen ist; nur wurde hier bloß noch $^1/_{10}$ mg Imido eingespritzt. Bei dieser kleinen Dosis tritt dann auch ziemlich rasch wieder Restitutio ein, ähnlich wie nach Adrenalin, während nach größeren Dosen nur sehr zögernd Pulmonalis und Plethysmogramm zum Ausgangspunkt zurückkehren. Beim Kaninchen ist mitunter der Pulmonalisdruck 10 Minuten lang erhöht geblieben.

In bezug auf das wechselnde Verhalten des Carotisdruckes nach Imido stimmen unsere Ergebnisse völlig überein mit denen von Dale und Laidlaw[1]), welche für Carnivoren ein Sinken, für Kaninchen ein Steigen nach Injektion von β-I. feststellten.

1) Dale und Laidlaw, Journ. of Physiol. Vol. XLIII, 1911, S. 182.

Unter Berücksichtigung der, wie uns scheint, einwandfreien Versuchstechnik hönnen wir in der beschriebenen Imidowirkung nichts anderes als den mit Sicherheit an der normalen Lunge

Kurve 11.



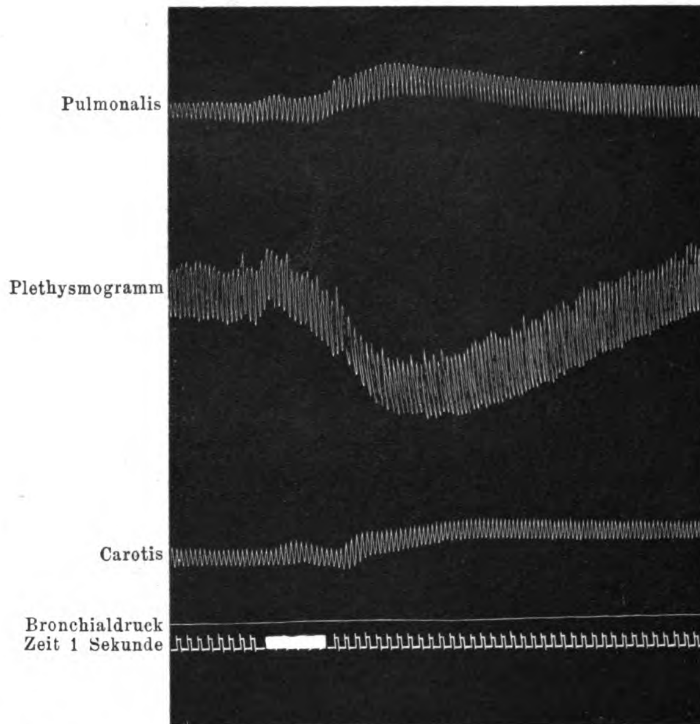
Bei der Marke wird der Katze $1/2$ ccm einer $1^0/_{00}$ igen Lösung Imido eingespritzt.

erbrachten Beweis des Vorhandenseins von Vasokonstriktoren in den Lungengefäßen erblicken.

Wenn E. Weber im Gegenteil scheinbar Gefäßerweiterung durch Imido fand, so hängt dies, wie oben auseinandergesetzt, mit seiner Versuchsanordnung zusammen. Hätte er gleichzeitig den Pulmonalisdruck gemessen, so wäre ihm gewiß nicht entgangen, daß die Volumzunahme der Lunge nur dynamisch bedingt war, indem offenbar das

durch die Lungenblähung plus Vasokonstriktion geschaffene mechanische Hindernis in den atmenden Lungenpartien für den gesteigerten Pulmonalisdruck noch schwerer zu überwinden war, als die Vasokonstriktion allein in dem nicht geblähten Lungenlappen. Würde diese Erklärung nicht zutreffen, so könnte höchstens die

Kurve 12.



Bei der Marke wird der Katze $^1/_{10}$ mg Imido in 1 ccm H_2O eingespritzt.

CO_2-Intoxikation des registrierten Lappens eine abnorme Reaktion bedingt haben. Wir vermuten auch, daß die Blutdrucksenkung, welche von anderen Autoren bei Imido an der Carotis meist beschrieben wird, erstens dadurch zustande kommt, daß die Gefäße in der durch Bronchospasmus bei künstlicher oder natürlicher Atmung geblähten Lunge durch den erhöhten Alveoladruck rein mechanisch komprimiert und zweitens durch die festgestellte Vasokonstriktion noch weiter verengt werden. Durch diese doppelte Behinderung der Zirkulation wird trotz der Steigerung des Pulmonalisdruckes doch nicht mehr genügend Blut dem linken Vorhof zugeführt. Es deckt sich diese Annahme auch mit dem Einfluß des Asthmaanfalles auf

die Lungenzirkulation, wie er von Cloetta[1]) nachgewiesen wurde. Es erscheint diese Erklärung viel plausibler als jene, welche eine Gefäßlähmung im großen Kreislauf durch Imido als Ursache für die Blutdrucksenkung annimmt, zumal diese Lähmung durchaus nicht bei allen Tieren beobachtet wird. Bei dem ganzen Charakter der Imidowirkung als eines Tonikums für die glatte Muskulatur erscheint diese letztere Annahme nicht sehr wahrscheinlich.

Wenn Baehr und Pick bei den künstlichen Durchströmungsversuchen der isolierten Meerschweinchenlunge keinen Einfluß des Imido auf die Gefäße fanden, so ist dies nur ein erneuter Beweis dafür, daß Experimente an Lungen, welche nicht mehr im Zusammenhang mit der normalen Zirkulation und dem intakten Nervensystem stehen, oft keine richtigen Resultate mehr geben können, wie dies der eine von uns schon mehrfach betont hat.

Nachdem dank dem Imido auf pharmakologischem Weg die Existenz der Lungenvasomotoren nachgewiesen war, drängte sich sofort die Frage vor: welches Nervensystem versorgt dieselben. In voller Übereinstimmung mit der Ansicht von E. Weber konnten wir keine konstriktorischen Fasern im Vagus nachweisen. Vagusdurchschneidung und Atropinisierung ändert an dem Verhältnis von Pulmonalisdruck zum Plethysmogramm nicht das geringste, ausgiebige Atropindosen (3—5 mg intravenös) schwächen bei Katzen und Kaninchen durchaus nicht die Wirkung des Imido. Es ist dies auch noch ein weiterer Beweis, abgesehen von der ganzen Versuchsanordnung, dafür, daß die durch Imido hervorgerufenen Änderungen im kleinen Kreislauf nicht beeinflußt sein können durch Erregung der Bronchokonstriktoren. Es ist uns ferner auch nicht gelungen, durch zentrale oder periphere Vagusreizung eine auch nur annähernd der Imidowirkung gleichende Veränderung hervorzurufen. Die Vasomotoren der Lungengefäße verlaufen somit nicht im Vagus.

Nachdem nun einmal eine Substanz gefunden, welche sicher vasokonstriktorisch in der Lunge wirkt, so werden wohl noch andere solche Körper existieren. Sie aufzufinden ist die weitere Aufgabe. Daneben handelt es sich jetzt aber auch darum, die Existenz von Vasodilatatoren sicher nachzuweisen, deren Vorhandensein durch die Ergotoxin-Adrenalinwirkung wahrscheinlich gemacht ist.

---

1) Cloetta, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 73, S. 233; Pflügers Archiv Bd. 152, S. 339.

Aus den vorstehenden Versuchen ergeben sich folgende Schlußfolgerungen:

Die Lungengefäße besitzen Vasomotoren, welche durch β-Imidoazolyläthylamin kräftig erregt werden, was sich im gleichzeitigen Steigen des Pulmonalisdruckes und Volumverkleinerung der Lunge äußert bei gleichbleibenden Verhältnissen im großen Kreislauf.

Die Leitung zu diesen Vasokonstriktoren verläuft nicht im Vagus, da weder Durchschneidung noch große Atropindosen imstande sind, die Imidowirkung aufzuheben.

Adrenalin besitzt auf die Lungengefäße keinen verengernden Einfluß. Die durch dasselbe hervorgerufenen Veränderungen im kleinen Kreislauf: Steigerung des Pulmonalisdruckes und Volumzunahme der Lunge sind in der Hauptsache durch vermehrten Zufluß zum rechten Ventrikel bedingt. Daneben besteht die Möglichkeit einer Vasodilatation durch Adrenalin; durch die bei Kombination mit Ergotoxin erhaltenen Ergebnisse ist diese letztere als wahrscheinlich zu betrachten.

Alkohol wirkt auf die Lungengefäße ungleichmäßig, meist erweiternd, seltener verengernd; ein spezifischer Vasodilatator ist er nicht und deshalb auch kein Beweismittel für das Vorhandensein derartiger Nerven. Die wechselnde Reaktion spricht mehr für einfache lokale Reizwirkungen, bzw. für seinen Einfluß als Protoplasmagift mit sich folgenden antagonistischen Wirkungen.

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

GRUNDRISS DER PHARMAKOLOGIE

in bezug auf Arzneimittel-Lehre
und Toxikologie

von

Prof. Dr. O. Schmiedeberg
in Straßburg i. E.

7. Auflage, 1913, bearbeitet unter Mitwirkung
von Prof. Dr. **E. St. Faust** in Würzburg.
Broschiert M. 12.—, gebunden M. 13.40

Urteil über die sechste Auflage:

Pharmazeutische Post 1910, Nr. 40: Schmiedebergs Buch erfreut sich in den Kreisen der Ärzte und der Studierenden einer so großen Beliebtheit, daß wir heute schon wieder eine neue Auflage, und zwar die sechste, ankündigen können. Es ist allerdings auch ein Werk, welches als Lehrbuch der Pharmakologie an erster Stelle genannt werden muß. Aber auch für den Apotheker hat das Buch hohe Bedeutung. Das Interesse an pharmakologischen Fragen hat einen ungeahnten Aufschwung genommen, so daß der in der Praxis stehende Apotheker gezwungen ist, nicht nur über die chemischen Eigenschaften, sondern auch über die physiologischen Wirkungen der Arzneimittel orientiert zu sein. Der beste Führer in diesen Fragen dürfte ihm aber Schmiedebergs Werk sein. Dr. F. W. Gössling-Leipzig.

VIII.

Die Ursache der perniziösen Anämie der Pferde.

Ein Beitrag zum Problem des ultravisiblen Virus.

Von

K. R. Seyderhelm, und Dr. med. **R. Seyderhelm,**
Direktor des städt. Schlachthofes. Straßburg i. E.

(Mit 10 Kurven.)

Unter den Krankheiten der Tiere, welche durch ultravisible Mikroorganismen hervorgerufen werden sollen, nimmt die perniziöse Anämie der Pferde insofern eine besondere, auch den Humanmediziner interessierende Stellung ein, als die Resultate eines Vergleiches der perniziösen Anämie der Pferde mit derjenigen des Menschen Aufschluß über mancherlei Streitfragen, betreffend das Wesen der perniziösen Anämie in klinischer als auch in histologischer, blutpathologischer Beziehung geben könnten. Aufgabe einer besonderen Arbeit (2) war es, eine solche Parallele zwischen den beiden Erkrankungen zu ziehen. Es gelang dabei nachzuweisen, daß wenn auch klinisch weitgehende Differenzen bestehen, sich blutpathologisch und histologisch die allernächsten Beziehungen finden.

Klinisch fiel der Unterschied am größten aus, insofern die perniziöse Anämie der Pferde, die teils akut, teils chronisch verläuft, äußerlich durch Fieberverlauf und durch Übertragbarkeit mit Blut und Urin, sowie durch ihr meist epizootisches Auftreten den ausgesprochenen Eindruck einer Infektionskrankheit macht. Im Gegensatz zu dem meist schnell verlaufenden akuten Bild der perniziösen Anämie der Pferde weisen die chronischen Fälle, wo Temperatursteigerungen nur hier und da, meist erst gegen Ende in den Vordergrund treten, auch klinisch eine gewisse Beziehung zur menschlichen auf: langsames, unaufhaltsames Vorwärtsschreiten der Anämie bis zu den niedrigsten Hämoglobinwerten, bei Färbeindex größer als 1, und bei relativ lang anhaltendem Kräftebestand.

Vor allem aber berechtigt die bis dahin unbekannte, bis in die kleinsten Details reichende Übereinstimmung im histologischen Verhalten von Knochenmark, Milz und Leber, speziell in bezug auf die Ausbildung einer myeloiden Umwandlung in diesen Organen, und zwar bei der equinen perniziösen Anämie (sowohl bei der akuten als auch bei der chronischen Form), zu der Annahme, daß es bei der perniziösen Anämie des Menschen und der des Pferdes zur Ausbildung analoger Verhältnisse kommt; und dies, obgleich die Ätiologie eine verschiedene ist. So wie auch für die menschliche perniziöse Anämie allein verschiedene ätiologische Momente sicher bekannt sind (Bothriocephalus, Lues, Schwangerschaft, kryptogenetische Form), und so wie auch hier trotz der verschiedensten Ursachen ein fast übereinstimmendes Bild klinisch wie pathologisch-anatomisch resultiert, so ist a priori eine ganz analoge Wirkungsweise des bei der perniziösen Anämie der Pferde ätiologisch wirksamen Agens anzunehmen.

Diese Resultate bedeuten insofern einen Fortschritt als bis dahin trotz der übereinstimmenden Namensbezeichnung eine Analogie zwischen der perniziösen Anämie der Pferde und der des Menschen mangels exakter histologischer Untersuchungen von mancher Seite von der Hand gewiesen wurde. Hutyra und Marek (1) bestreiten z. B. jegliches Gemeinsame, stellen vielmehr für das Pferd außer dieser perniziösen, nach ihnen besser infektiöse Anämie genannt, eine besondere, zwar von niemand eigentlich einwandfrei beobachtete perniziöse Anämie nach Art der menschlichen auf. In der Tat mag es vielleicht wie beim Menschen, so auch beim Pferde verschiedene Formen der perniziösen Anämie geben, verschieden wenigstens in bezug auf das ätiologische Moment, wofür z. B. die Beobachtung einer solchen in der Schweiz, die nicht übertragbar sein soll, spricht (Zschokke 3).

Durch unsere oben angeführten Untersuchungen (2) erscheint es uns aber als erwiesen, daß auch die infektiöse, perniziöse Anämie der Pferde ihrem hämatologischen und histologischen Verhalten nach eine eigentliche echte perniziöse Anämie ist im Sinne der Difinition, wie sie im großen und ganzen von der Berliner hämatologischen Gesellschaft 1912 (4) akzeptiert worden ist.

Nachdem erwiesen war, daß es im Tierreich eine echte perniziöse Anämie gibt, die, dem seuchenhaften Auftreten und der künstlichen Übertragbarkeit nach zu urteilen, offenbar eine Infektionskrankheit ist, lag es nahe, hierin eine Stütze zu sehen für die vielfach geäußerte Ansicht, daß auch die kryptogenetische Form der perniziösen Anämie des Menschen vielleicht infektiöser Natur sei [vgl.

Diskussionsbemerkung Erich Meyer, Kongreß für innere Medizin, Wiesbaden 1913 (5)]. Ob dies berechtigt ist, wird sich am Schlusse unserer Arbeit ergeben (vgl. S. 198).

Es ist uns gelungen, in Versuchen, die sich über 2 Jahre erstrecken, das ätiologische Moment für die perniziöse Anämie der Pferde aufzufinden, die Krankheit künstlich zu erzeugen und auf Grund des Gefundenen wirksam therapeutisch zu bekämpfen. Ehe wir auf unsere Versuche eingehen, berichten wir zunächst über den Stand dieser Frage zu Beginn unserer Arbeit.

Zum ersten Male als selbständiges Leiden beschrieben wurde die perniziöse Anämie der Pferde fast gleichzeitig von Lignée (6) (1843), von Charlier (7) und von Dénoc (8) (1843) und dabei auf abnorme Fütterungsverhältnisse zurückgeführt, zumal es später Delafond (9) (1851) nicht gelang, die Krankheit künstlich zu übertragen. Ihre Kontagiosität behauptete als erster Anginiard (10). 1883 teilte Zschokke (3) mehrere in der Schweiz beobachtete Fälle von perniziöser Anämie der Pferde mit, bei denen er eine Übertragbarkeit nicht feststellen konnte. Ebenfalls von Fröhner (11) (1886) und von v. Ostertag (12) (1890) wurden Fälle dieser Krankheit beschrieben. Auch Fröhner faßte damals schon die perniziöse Anämie der Pferde als eine Infektionskrankheit auf. Genauere und eingehendere Studien, speziell über die Ätiologie, verdanken wir den französischen Forschern Carré und Vallée (13), die auf Grund ihrer sehr zahlreichen Experimente zur Annahme gelangten, daß die Krankheit durch einen filtrierbaren ultravisiblen Mikroorganismus hervorgerufen werde. Die Ergebnisse ihrer sich auf viele Jahre erstreckenden Untersuchungen sind später durch v. Ostertag (12) (1908) und Marek (14) (1907) vollauf bestätigt worden. Carré und Vallée haben gefunden, daß das Virus Chamberland- und Berkefeld-Tonfilter passiert und weder durch Färbungs- noch durch Züchtungsmethoden nachweisbar ist. Dieser ultravisible Mikroorgonismus befindet sich im Blut, im Urin und in den Darmentleerungen der kranken Tiere. Demgegenüber besitzt der Speichel nach den Untersuchungen von v. Ostertag keine Ansteckungsfähigkeit. Durch 1stündiges Erhitzen auf 58° C verliert das Kontagium seine Virulenz vollständig. Eintrocknen bei Zimmertemperatur ist ohne Einfluß auf seine Virulenz; Carré und Vallée fanden eingetrocknetes Serum erst nach 7 Monaten unwirksam. Das ohne Eintrocknen aufbewahrte Blut verliert seine Infektiosität erst nach 3 Monaten. Der Fäulnis widersteht das Virus

selbst in stark ammoniakalischem Medium (Düngerjauche) lange Zeit (bis $2^1/_2$ Monate). Carré und Vallée haben zahlreiche, erfolgreiche Übertragungsversuche durch intravenöse oder subkutane Injektionen, ferner durch stomachikale Einverleibung bei gesunden Pferden vorgenommen, es gelang die Übertragung sowohl durch große Mengen Blut (bis 750 ccm) als auch nur mit ganz geringen Mengen (1 ccm). Die erfolgte Infektion kündigt sich nach 5—9 Tagen durch eine fieberhafte Steigerung der Körpertemperatur an. Nach anderen Autoren kann dieses Inkubationsstadium nach künstlicher Übertragung länger, z. B. 18 Tage (Marek) (15), 3 Monate (Schlathölter) (15) dauern. Hervorzuheben ist, daß sich bei den Versuchstieren die Krankheit nicht immer mit demselben Charakter entwickelt wie bei dem Tiere, dessen Blut eingespritzt wurde. Speziell die Versuche von v. Ostertag und von Marek ergaben, daß die Krankheit bei den Versuchspferden sowohl nach stomachikaler wie nach subkutaner oder intravenöser Infektion nicht selten einen chronischen Verlauf nimmt und außer zeitweise erfolgenden Temperatursteigerungen lange Zeit keine merklichen Störungen hervorruft. Pathogen erwies sich infektiöses Material von perniziös anämischen Pferden nur gegenüber dem Pferde. Esel erkranken nach Carré und Vallée und Marek nur zuweilen, während sonstige Haustiere, ebenso wie kleine Versuchstiere, überhaupt nicht infiziert werden können (Carré-Vallée 13, v. Ostertag 12, Marek 14). Menschen erkranken ebenfalls nicht. Der eine von uns (2) hat diese Resultate in einer größeren Versuchsreihe ebenfalls bestätigen können.

Über den Modus der natürlichen Infektion bestehen zurzeit nur Vermutungen. Eine direkte Ansteckung wird von allen Forschern als ausgeschlossen erachtet. Die einen nehmen an, daß die Ansteckung indirekt in der Weise erfolge, daß gesunde Pferde Futter oder Tränkwasser aufnehmen, die durch Urin oder Darmentleerungen kranker Pferde verunreinigt sind (Carré-Vallée 13, Friedberger-Fröhner 16 u. a.). Dagegen spricht zunächst, daß auf Grund verschiedener Versuche erwiesen ist, daß zu erfolgreicher Infektion große Mengen solchen verunreinigten Materials per os eingeführt werden müssen. Von mancher Seite wird sogar auf Grund von Versuchen geleugnet, daß Urin kranker Tiere per os die Krankheit übertrage (Ries 17). Wir wollen an dieser Stelle erwähnen, daß wir selbst einen Versuch angestellt haben, in dem sich der Urin eines hochgradig kranken Tieres (40 ccm) auch nicht einmal bei intravenöser Injektion auf ein gesundes Pferd (Versuchspferd Nr. 1)

wirksam erwies. Andererseits ist von den verschiedensten Seiten darauf aufmerksam gemacht worden, daß eine Ansteckung vom kranken Tier auf das daneben stehende gesunde nur überaus selten beobachtet wird (Van Es, Harvis und Schalk 18). M. Francis und R. P. Marsteller (19) ließen ein gesundes Pferd länger wie 2 Jahre mit anderen kranken zusammenstehen, ohne daß es selbst erkrankte. Auch wir haben bei unseren mehrjährigen Versuchen niemals eine Ansteckung vom kranken Pferde auf das danebenstehende gesunde beobachten können. Diese Tatsache ist so allgemein gültig, daß eine Erklärung auf Grund etwaiger natürlicher Resistenz der betreffenden Pferde nicht wahrscheinlich ist.

Man hat darum auf der anderen Seite die Vermutung ausgesprochen, daß irgendwelche Zwischenträger der betreffenden in Frage kommen sollenden ultravisiblen Mirkroorganismen existieren. Die vielseitigsten Versuche sind auch hierüber angestellt worden, sämtliche ohne Erfolg. Wir beschränken uns darauf, die wichtigsten hier in Kürze anzuführen.

Carré und Vallée (13) geben an, daß auf Grund ihrer Versuche eine Übertragung des Krankheitserregers durch Insekten oder Parasiten ausgeschlossen sei. Zur gleichen Anschauung gelangt T. Kinsley (20), Insekten scheinen auch nach ihm nicht zu vermitteln. John R. Mohler (21) erwähnt 1909, daß Untersuchungen im Gange seien, die Natur des Zwischenwirtes, dessen Existenz wahrscheinlich ist, festzustellen, er denkt dabei an Fliegen, Insekten oder Darmparasiten. Ganz besonders eingehende Untersuchungen haben M. Francis und R. P. Marsteller (19) über diese Frage angestellt: Sie vermuteten, daß gewisse Zecken (Boophilus annulatus) als Zwischenwirte in Frage kämen. Sie sammelten Zecken von einem Pferde, von dem sie wußten, daß sein Blut infektiös ist, ließen diese im Laboratorium sich weiter entwickeln und versuchten dann ein gesundes Pferd, dem sie die jungen Zecken ansetzten, zu infizieren. Es wurden Versuche mit 20 reifen weiblichen Zecken angestellt. Bei dem Versuchspferde wurden 70 Tage lang genaue Temperaturmessungen ausgeführt, es erfolgte keine Spur von Erkrankung. Von Ries (17) wurde die Vermutung aufgestellt, daß die betreffenden Erreger der perniziösen Anämie der Pferde durch Bremsenlarven oder Mücken, auch durch Helminthen, vermittelt werden, ohne daß er jedoch hierfür einen experimentellen Beweis erbracht hat. Über seine Ansicht und sein Beobachtungsmaterial wurde bisher — wie uns scheint — ohne genügende Begründung hinweggegangen. Carré-Vallée (13) z. B. erwähnen sie nur zur Vollständigkeit der Literaturangabe.

Aus alledem folgt, daß die Vorstellungen sowohl über den Erreger, einen ultramikroskopischen Mikroorganismus, als auch über den Modus der natürlichen Infektion und über etwaige Zwischenwirte unklar sind. Alle Versuche, einen Zwischenwirt zu finden, sind fehlgeschlagen.

Eigene Versuche.

Allgemeines über das Versuchsmaterial[1]): Als Versuchstiere wurden eine größere Anzahl älterer, höchstens mit äußeren Fehlern behafteter Pferde angekauft. Es waren dies teils ehemalige Militärpferde, teils im Elsaß aufgezogene Pferde. Wo es nötig erschien, wurden die Pferde in getrennten Stallungen untergebracht. Über die kleineren Versuchstiere erübrigen sich hier eingehendere Angaben (vgl. Versuche unten).

Versuche zur Feststellung der Ätiologie.

Die Richtung, in der wir unsere Versuche anstellten, wurde uns durch folgende Überlegung gegeben: Aus den in der oben angeführten Literatur niedergelegten Angaben, ferner aus unseren eigenen Beobachtungen und nicht zum wenigsten aus den Berichten einzelner Lothringer Tierbesitzer schien uns mit großer Wahrscheinlichkeit hervorzugehen, daß irgend ein Zwischenwirt, der die Übertragung vermittelt, existiere. Vor allem sprach hierfür, von anderen Tatsachen abgesehen, der Umstand, daß die Krankheit, zumal in ihrer akuten Form, sehr häufig dann die betreffenden Pferde befällt, wenn sie auf die Weide getrieben werden, und daß das Auftreten der akuten Form der Krankheit speziell an die Monate Mai bis November gebunden scheint, während in der Zwischenzeit mehr die ausgesprochen chronischen Fälle dominieren. Es schien uns dies dafür zu sprechen, daß die Übertragung der Krankheit vielleicht durch einen speziell in den genannten Monaten wirksam sich entfaltenden Zwischenwirt besorgt werde. Welches Insekt, bzw. welcher Darmparasit hierfür in Frage käme, dafür gewannen wir die ersten Anhaltspunkte bei unseren sehr zahlreichen in Lothringen vorgenommenen Sektionen. Speziell der Darmtraktus wurde stets einer sorgfältigen, nicht nur makroskopischen, sondern auch mikroskopischen Untersuchung unterzogen und

1) Herrn Kreistierarzt Dr. Beckmann in Remilly danken wir vielmals an dieser Stelle für seine jederzeit bereitwillige Vermittlung von Material. Ferner sagen wir auch Herrn Prof. Dr. A. Eber in Leipzig unsern besten Dank für die gütige Erlaubnis, die Bibliothek des dortigen Veterinär-Instituts benutzen zu dürfen.

jeder Befund registriert. Von Darmparasiten fanden sich in den von uns untersuchten Sektionsfällen die verschiedensten Arten (vor allem Ascaris, Strongylus, Sclerostomum usw.), einmal diese, ein andermal jene, ohne irgendwelche Gesetzmäßigkeit. Mikroskopisch konnten außer der Bakterienflora keinerlei Anhaltspunkte (Amöben usw.) gefunden werden. Was uns aber auffiel, war die Regelmäßigkeit, mit der wir Fall für Fall auf der Magenwand der verendeten Tiere haftend die Larven der Pferdebremse (Oestrus), die sogenannten Gastruslarven, Gastrophiluslarven[1]) fanden. In allen etwa 85 von uns sezierten Fällen konnten wir diesen Befund erheben, und es lag die Vermutung nahe, daß die Gastrus-Larven in irgendwelche Beziehung zur Krankheit der betreffenden Pferde gebracht werden müssen. Schon

1) Zur näheren Erläuterung seien einige Angaben über die Gastruslarven angefügt. Die Gastrocolen Östriden (Magenbremsen, Pferdedasseln, Pferdemagenbiesfliegen) beanspruchen von jeher unter den Dipteren insofern ein besonderes medizinisches Interesse, als sie den größten Teil ihrer Entwicklung als Schmarotzer verbringen (periodischer Parasitismus). Sie umfassen im wesentlichen vier verschiedene Arten:

1. Gastrophilus equi Fabr.
2. Gastrophilus nasalis L.
3. Gastrophilus pecorum Fabr.
4. Gastrophilus haemorrhoidalis L.

Diese einzelnen Arten unterscheiden sich unter anderem durch Sitz, Größe, Farbe, Anzahl der Behaarungsringe der Larven usw.; es sei diesbezüglich auf die Monographie der Östriden von Brauer (24), ferner auf die Beschreibungen bei Röll (22), Fiebiger (23), Hutyra-Marek (1) und Friedberger-Fröhner (16) verwiesen.

Die im Magen des Pferdes schmarotzenden Bremsenlarven entwickeln sich aus den Eiern der Pferdebremsen. Letztere legen ihre Eier auf die Haare, vor allem auf die des vorderen Teiles der Pferde ab. Aus den Eiern entwickeln sich kleine Larven, die von den Pferden durch Lecken aufgenommen werden. Sie gelangen auf diese Weise in den Magen, wo sie an der Schleimhaut haften bleiben und sich weiter entwickeln. Nach etwa 10 Monaten, und zwar von Mai bis September, besonders aber im Juni, lösen sie sich von der Schleimhaut ab, gelangen mit dem Inhalt des Magens ins Freie, und nach etwa 30 tägiger Puppenruhe in der Erde entwickeln sich aus ihnen die fliegenden Insekten. Das reife Insekt lebt nur kurze Zeit und nimmt keine Nahrung zu sich.

Die in Deutschland am häufigsten vorkommende Gastruslarvenart ist Gastrophilus equi, seltener nasalis. Im Magen der an perniziöser Anämie verendeten Pferde fanden wir neben diesen beiden genannten Arten fast regelmäßig die relativ seltene Gastrophilus haemorrhoidalis. Daß dieser Art in pathogenetischer Beziehung eine besondere Bedeutung zukommt, darüber siehe S. 160, 173 und 195.

Herrn Professor Dr. Döderlein (Straßburg) sagen wir auch an dieser Stelle unseren besten Dank für seine gütige Unterstützung bei der systematischen Bearbeitung unseres Larven- und Fliegenmaterials.

Ries (vgl. oben) hatte die Ansicht ausgesprochen, daß vielleicht die Gastruslarven, bzw. Oestrusfliegen den Infektionserreger übertragen möchten. Mangels experimenteller Beweisführung war seine Ansicht von niemand akzeptiert worden. Nachdem wir auf Grund unserer klinischen Feststellungen, unserer Sektionsbefunde und unserer theoretischen Überlegungen zu der Überzeugung gelangt waren, daß die Möglichkeit einer Übertragung der Krankheit durch die genannten Insekten nicht so ohne weiteres von der Hand zu weisen sei, beschlossen wir, in dieser Richtung den Weg des Experimentes zu beschreiten. Unsere Fragestellung war: Läßt sich durch intravenöse Injektion des Extraktes von Gastruslarven, die von einem perniziös-anämischen Pferde stammen, die Krankheit auf ein gesundes Pferd übertragen?

30. IX. 1911. Es wurden vier durch wiederholtes Abwaschen gereinigte Gastrus equi-Larven[1]), die von einem an perniziöser Anämie zugrunde gegangenen Pferde stammten, unter allmählichem Zusatz von 50 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung fein zerrieben, die Mischung sofort filtiert und zur Injektion verwendet. Als Versuchspferd diente ein gesunder, 18jähriger, brauner Wallach (Halbblut), Versuchspferd Nr. 4 (Temperatur 38,1°; Puls 36, Respiration 12)[2]).

Die Injektion wurde langsam in die Vena jugularis dieses Tieres vorgenommen: Nach 3 Minuten wird der Puls schneller (48), nach weiteren 2 Minuten wird das Tier auffallend unruhig, defäciert zu wiederholten Malen, streckt den Hals weit nach vorn, fängt an zu zittern; die Zahl der Atemzüge steigt auf 32 pro Minute, am ganzen Körper bricht profuser Schweiß hervor, das Tier zeigt deutlichen Brechreiz, die Nüstern werden beim Einatmen weit geöffnet, Speichel und Nasenschleim fließen reichlich, die Konjuktiven der Augen sind hochrot injiziert, die Augen tränen, Dyspnoe tritt ein, der Puls steigt auf 120, ist 8 Minuten nach der Injektion überhaupt nicht mehr fühlbar. Schon 6 Minuten nach der Injektion beginnt das Tier deutlich zu schwanken. Die Unsicherheit vor allem der hinteren Extremitäten nimmt immer mehr zu, nach 8 Minuten stürzt das Pferd zu Boden und streckt den Hals weit nach hinten. 12 Minuten nach der Injektion Exitus.

Sektionsbefund: Die Gefäße auf der Oberfläche des enthäuteten Kadavers sind stark erweitert, und ungeronnenes, schwarzrotes Blut strömt teerartig aus ihnen heraus. Sämtliche Schleimhäute sind dunkelrot injiziert, von weit ausgedehnten Hämorrhagien durchsetzt. Vor allem die

---

1) Auch die später hergestellten Extrakte wurden, soweit nichts Näheres berichtet wird, in der gleichen Weise zubereitet.

2) Hier sei kurz erwähnt: Normale Temperatur beim Pferde 37—38,5° C; Puls 32—36; Respiration 10—12 pro Minute; Hämoglobin 60 (50—70) Sahli; Erythrocyten 8000000; Leukocyten 8000 pro Kubikzentimeter. Im übrigen sei bezüglich des normalen Pferdeblutes verwiesen auf R. Seyderhelm, Über die perniziöse Anämie der Pferde (2).

Schleimhäute des Magens, des Grimm-, des Blind- und des Mastdarms bieten das Bild der hochgradigsten akuten hämorrhagischen Magen-Darmentzündung. Sämtliche Organe erscheinen hyperämisch, überall strömt auf dem Querschnitt ungeronnenes teerfarbenes Blut hervor, vor allem die Milz ist erweicht und gleicht auf dem Querschnitt einem schwarzen Brei. Auch die Leber ist hochgradig hyperämisch. Die Nieren weisen zahlreiche Hämorrhagien, vor allem in der Rindenschicht, auf. Das Herz ist auf seiner Oberfläche wie mit Blut bespritzt, von zahlreichen bis fünfmarkstückgroßen Hämorrhagien bedeckt, und das gleiche Bild bietet sich auf dem Endokard. Die Lungen sind ebenfalls blutstrozend.

Der Ausgang dieses zunächst zur Orientierung angestellten Versuches war überraschend. Ehe wir weitere Schlußfolgerungen hieraus zu ziehen wagten, injizierten wir einen auf gleiche Weise hergestellten Extrakt aus anderen vier Larven, vom gleichen Pferde stammend, intravenös einem Kaninchen. Das Kaninchen vertrug diese Injektion, ohne irgendwelche Reaktion zu zeigen. Wir stellten analoge Versuche mit solchen Extrakten an Hunden, an Mäusen, an Hühnern und an Tauben an, ohne irgendeine schädliche Wirkung wahrzunehmen. Auch größere Haustiere, wie Schwein, Schaf und Kuh verhielten sich völlig indifferent. Das einzige Tier, das außer dem Pferde auf unsere Gastrusextrakte wenn auch schwächer reagierte, war, um es hier gleich vorweg zu nehmen, der mit dem Pferde verwandte Esel.

Auf Grund dieser Versuche erschien es uns wahrscheinlich, daß die Gastruslarve eine spezifisch für das Pferd toxische Substanz enthalte. Dieselbe Extraktmenge, die ein Kaninchen intravenös wie physiologische Kochsalzlösung verträgt, tötet ein Pferd. Wir wollen schon an dieser Stelle erwähnen, daß unsere weiter unten angeführten Versuche diese Vermutung bestätigt haben, und daß wir dieser in den Gastruslarven enthaltenen toxisch wirkenden Substanz, die bisher unbekannt geblieben war, den Namen Östrin gegeben haben.

Nun erhob sich für uns die Frage: Ist dieser Befund ein beiläufiger, oder ist er in irgendwelche Beziehung zur perniziösen Anämie der Pferde zu bringen? Aufgabe war es zunächst, genauere Feststellungen zu machen über die Wirkung von kleineren, nicht tödlichen Extraktmengen und dabei die Natur, die Eigenschaften des Östrins in seinen Wirkungen auf das Pferd, vor allem auch die Wirkung oftmaliger Injektionen von Gastrusextrakten näher zu untersuchen. Der Entscheidung speziell dieser Fragen dienten 20 gesunde Pferde; acht von ihnen fielen dabei der eminent toxischen Wirkung des Östrins zum Opfer.

Es sei hier gleich mitgeteilt, daß wir Hunderte von Larven Pferden injiziert haben und fast stets die charakteristische Wirkung beobachtet haben. Die verwendeten Gastruslarven stammten aus verschiedenen Gegenden Deutschlands.

Es wurden diese Injektionen zum größten Teil in der Absicht gemacht, die Antigennatur des Östrins zu erkunden, die Möglichkeit einer Antikörperbildung zu ermitteln. Aus der Reihe dieser überaus zahlreichen Versuche sind die folgenden herausgegriffen. Wie unberechenbar die Wirkung der einzelnen Gastrusextrakte ist, mögen die zunächst anzuführenden weiteren drei Todesfälle zeigen, die nicht vorauszusehen gewesen waren.

Zunächst sollte festgestellt werden, ob auch Gastruslarven, die von gesunden Pferden stammen, eine ähnliche Wirkung beim Pferde entfalten.

Wir beschränken uns darauf, nur einige charakteristische Protokolle im Auszug wiederzugeben.

Auch der Extrakt von Gastruslarven vom gesunden Pferde wirkt tödlich:

Versuchspferd Nr. 10.

20jährige, braune Stute, gesund, Temp. 38,5°; Puls 36; Resp. 12; unvorbehandelt, erhält am 27. XI. 11, 2,15 Uhr p. m.: intravenös den in oben geschilderter Weise hergestellten Extrakt von drei Gastrus-equi-Larven, die von einem gesunden Pferde stammten. Nach der Injektion zunächst keine stärkere Reaktion, Puls steigt auf 52; Temp. auf 38,5°, kein Zittern usw. Am 28. XI. 11, 6 Uhr a. m.: Temp. 37,2°, Pferd ist munter und frißt. Die Konjunktiven sind etwas injiziert. 9,45 Uhr a. m.: Pferd frißt 2 l Hafer. 11,30 Uhr a. m.: Pferd legt sich und macht den Eindruck von Schwäche. Versuche, wieder aufzustehen, sind vergeblich. 1,30 Uhr p. m.: Tier liegt immer noch, Puls 60 (schwach); Temp. 38,3°; Resp. 28. 2,30 Uhr p. m.: Puls 68, sehr schwach, kaum fühlbar. Pferd erhebt gestützt den Kopf und frißt 1 l Hafer. 4,45 Uhr p. m.: Puls 56; Temp. 38,2°; Resp. 28; Pferd richtet von selbst den Kopf auf, versucht aufzustehen, stützt sich auf die Knie, die Hinterhand ist wie gelähmt. Sensibilität der hinteren Extremitäten deutlich herabgesetzt (auf Nadelstiche). 7 Uhr p. m.: subkutan 50 g Ol. camph. forte. 9 Uhr p. m.: Puls 52, immer noch schwach, aber besser, Resp. 24. Pferd liegt immer noch, macht wiederholt vergebliche Versuche aufzustehen, Blick frei. Am 29. XI. 11, 8 Uhr a. m.: Temp. 38,6°; Puls 72; Pferd liegt immer noch. Im Laufe des Tages mehrmals vergeblich Ol. camph. forte subkutan. Um 5 Uhr p. m. beginnendes Trachealrasseln. Urin: Albumen $\mp$, Urobilinogen $\mp$, Reaktion schwach sauer. Um 7 Uhr p. m. Exitus.

Sektionsbericht: Kadaver in mittelmäßigem Ernährungszustand. Beide oberen Augenlieder sind geschwollen, die Konjunktiven gerötet. Die bläulich gefärbte Zungenspitze hängt aus dem rechten Maulwinkel

hervor. Das Unterhautzellgewebe erscheint sulzig infiltriert. In der Bauchhöhle etwa 2 l einer rot gefärbten klaren Flüssigkeit. Im Magen eine sauer riechende, fest anhaftende schleimige Flüssigkeit. Die Schleimhaut im Pylorusteil von zahlreichen Blutungen durchsetzt. Im Dünndarm eine grau gefärbte, trübe Flüssigkeit, die Schleimhaut desselben schwach geschwollen, von subserösen Hämorrhagien durchsetzt. Der Dickdarm enthält trockene Massen, die Schleimhaut ist geschwollen und gerötet. Die Gekrösdrüsen zeigen Hyperämie. Die Milz ist stark vergrößert und geschwollen. Milzkapsel glatt, mit zahlreichen Hämorrhagien besetzt, Pulpa weich. Von den Nieren die Kapseln leicht abziehbar, Rinden- und Marksubstanz getrübt, die periphere Schicht der Marksubstanz von einzelnen Blutungen durchsetzt. Leber vergrößert, ihre Substanz graugelb gefärbt und mürbe. Pleura glatt und glänzend. Lungengewebe lufthaltig. Im Herzbeutel, der stark mit Hämorrhagien bedeckt ist, etwa 200 g einer graurötlich gefärbten, trüben Flüssigkeit. Herz von normaler Größe und Gestalt. Seine Muskelsubstanz mürbe, dunkelrot gefärbt, wie mit Blut angestrichen. Das Knochenmark in der Mitte und im unteren Drittel des Femur in eine schwarzrote, breiige Masse umgewandelt; im Humerus dieselbe Veränderung im unteren Drittel.

Mikroskopisch: In Leber und Nieren mehr oder minder starke Parenchymschädigung. Milz sehr blutreich. Knochenmark in Regeneration.

Dieser Versuch zeigt mit dem auf Seite 156 angeführten, wo Versuchspferd Nr. 4 der Injektion von vier Gastruslarven, von perniziös anämischem Pferde stammend, zum Opfer fiel, die größte Ähnlichkeit. Nur ist die Reaktion hier eine bedeutend langsamere. Das Pferd erscheint nach der Injektion, abgesehen von einer geringen, rasch vorübergehenden Pulsbeschleunigung, für etwa 21 Stunden vollkommen gesund. Nach Ablauf einer 21 stündigen »Inkubation« sinkt es dann infolge einer Lähmung der hinteren Extremitäten zu Boden und verendet nach weiteren 24 Stunden. Hervorzuheben ist dann die weitere Ähnlichkeit im Sektionsbefunde mit demjenigen von Versuchspferd Nr. 4: der Unterschied ist nur ein quantitativer in bezug auf die in beiden Fällen akuten entzündlichen Veränderungen.

Ein weiterer, letal ausgegangener, hier nur kurz angeführter Versuch möge die Wirkung auch subkutan injizierter Gastrusextrakte demonstrieren:

Versuchspferd Nr. 19.

20 jährige, braune Stute, bereits während drei Wochen mit Gastrusextrakten vorbehandelt, erhält am 15. IV. 12 subkutan den Extrakt einer Gastruslarve. Die Temperatur steigt noch am gleichen Tage von 37,2° auf 39,5° unter gleichzeitiger Pulsbeschleunigung auf 60. Am nächsten Tage (16. IV. 12) steigt die Temperatur weiter bis auf 41°, am 17. IV.

und 18. IV. schwankt sie zwischen 40,9 und 39,7°. Am 19. IV. bricht das Tier zusammen, die hinteren Extremitäten sind gelähmt. Am nächsten Morgen Exitus.

Sektionsbefund: Im wesentlichen das gleiche Bild wie bei den Versuchspferden Nr. 4 und Nr. 10 (vgl. S. 156 und 158). Auf der Schleimhaut des Magens und des Blinddarms zahlreiche rundliche Hämorrhagien. Milz am ventralen Teile (Cauda lienis) auf eine Länge von 20 cm in einer Breite von 5 cm angeschwollen. Die ganze Milzkapsel mit Blutungen gesprenkelt. Die Pulpa breiartig erweicht. Die Milzdrüsen hämorrhagisch geschwollen und weich. Die Nieren mikroskopisch in ihrem Parenchym geschädigt. Leber geschwollen, ihre Substanz gelblich verfärbt und mürbe. Lungen ohne Besonderheiten. Das Herz erweitert, Pericardium mit Blutungen bedeckt. Muskulatur weich, auf dem Endokard zahlreiche Hämorrhagien. Das Knochenmark des Femur ohne Besonderheiten.

In diesem Falle ist der letale Verlauf nach der Injektion ein noch protrahierterer. Während beim Versuchspferd Nr. 4 der Tod 12 Minuten, beim Versuchspferd Nr. 10 48 Stunden nach der Injektion eintritt, verendet dieses Pferd, das die Injektion subkutan erhält, erst am vierten Tage nach der Injektion. Hervorzuheben ist, daß sehr wahrscheinlich eine Akkumulierung der Wirkung der einen Larve mit den früher verabreichten Larven (siehe oben) stattgefunden hat, da wir sonst nie eine derartige, hochgradig toxische Wirkung von Gastrus equi beobachtet haben. Allen drei Fällen gemeinsam ist die charakteristische terminale Lähmung der hinteren Extremitäten.

Während die bisher angeführten Versuche mit Exemplaren der Gattung Gastrus equi angestellt wurden, zeigt der folgende Versuch die Wirkung eines Exemplares der Gattung Gastrus haemorrhoidalis. Weiter unten wird noch näher darauf hingewiesen, wie gerade diese Gattung durch ganz besondere Giftigkeit ausgezeichnet ist.

Bei den meisten Sektionen, z. B. bei Versuchspferd Nr. 43 (in der pathologisch-anatomischen Arbeit (2) als Fall Nr. 2 beschrieben), fanden sich neben Gastrus equi mehrere Exemplare von Gastrus haemorrhoidalis. Zur Prüfung der letzteren diente:

Versuchspferd Nr. 41.

18 jährige, braune, gesunde Stute. Dies Tier erhält am 12. III. 13 von einer sorgfältig filtrierten, klaren bräunlichen Extraktlösung von drei Gastrus haemorrhoidalis von Versuchspferd Nr. 43 den dritten Teil intravenös, d. h. also eine Gastrus hämorrhoidalis.

Reaktion: Zwei Minuten nach der Injektion wird das Pferd sehr unruhig, Dispnoe tritt ein, am ganzen Körper heftiges Zittern und Schweißausbruch. Die hinteren Extremitäten beginnen zu schwanken, öfters ein-

zuknicken. Die Konjunktiven sind hochrot, die Augen tränen, Speichelfluß. Wiederholt spastische Defäkationen. Nach elf Minuten sinkt das Tier zu Boden, springt dann wieder auf. Der Puls ist nicht mehr fühlbar. Nach mehrmaligem Zusammensinken und Wiederaufspringen bleibt das Tier wie gelähmt am Boden liegen. In den vorderen Extremitäten treten Krämpfe auf. Die Respiration wird immer mühsamer. 20 Minuten nach der Injektion tritt Exitus ein. (Temp. vor der Injektion 37,8°, fünf Minuten vor Exitus 38,3°.)

Sektionsbericht: Kadaver stark aufgetrieben. Das gesamte Unterhautzellgewebe dunkelrot gefärbt. Aus den aufgeschnittenen Gefäßen quillt teerfarbenes, ungeronnenes Blut. Muskulatur stark gerötet. In der Bauchhöhle kein abnormer Inhalt. Magen im Pylorusteil, Darm in seiner ganzen Ausdehnung blutig imbibiert. Mesenterialgefäße sehr blutreich. Milz im ganzen etwas vergrößert, blutüberfüllt. Leber an den Rändern etwas geschwollen, Substanz bräunlich getrübt, erweicht. Nieren stark blutüberfüllt. In der Rindenschicht zahlreiche Blutungen. Lungen in emphysematösem Zustande. Perikard an einzelnen Stellen von Blutungen besetzt. Endokard in Vorhof und Kammer des linken Herzens von zahllosen bis zweimarkstückgroßen Blutungen durchsetzt.

Das zweite Drittel der obigen Extraktlösung von drei Gastrus haemorrhoidalis wurde am gleichen Tage intravenös einem Kaninchen injiziert. Das Kaninchen zeigte keine Spur einer Wirkung. Mit dem Rest der Extraktlösung wurden hämolytische Versuche angestellt. Über solche wird an anderer Stelle berichtet werden.

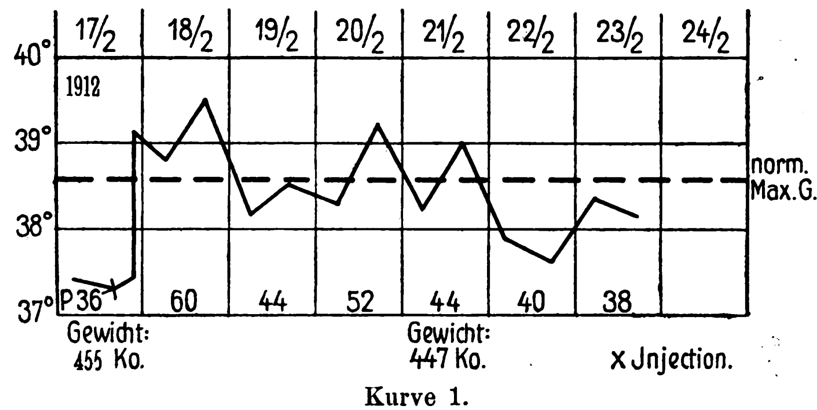
Die Wirkung des Extraktes einer einzigen Gastrophilus haemorrhoidalis war in diesem Falle ganz besonders überraschend und nicht vorauszusehen gewesen. Die Wirkung ist hier die gleiche wie in jenem Versuche, wo vier Gastrus equi intravenös injiziert worden sind (vgl. oben S. 156 und folgende).

Im Verlaufe unserer Immunisierungsversuche haben wir wiederholt die Tatsache feststellen können, daß sich Exemplare der Unterart Gastrophilus haemorrhoidalis um ein Vielfaches toxischer erwiesen als Gastrus equi. Auf die Bedeutung dieses Umstandes für die Pathogenese der perniziösen Anämie der Pferde, zumal in Hinsicht darauf, daß sich bei den sezierten Fällen fast stets unter anderen: Gastrophilus haemorrhoidalis vorfand, werden wir später noch zurückkommen.

Weitere Beispiele mögen die Wirkungsweise untertödlicher Dosen injizierter Gastrusextrakte demonstrieren. Zunächst ein typisches Beispiel einer subkutanen Injektion:

Versuchspferd Nr. 9.

18jähriger, brauner Wallach, Temp. 36,9°; Puls 36; Resp. 20. Das Pferd ist, abgesehen von einem Lungenemphysem, gesund. Das Tier erhält am 17. II. 12 subkutan den Extrakt von vier frischen Gastruslarven. Die Wirkung sei durch Kurve 1 gezeigt.

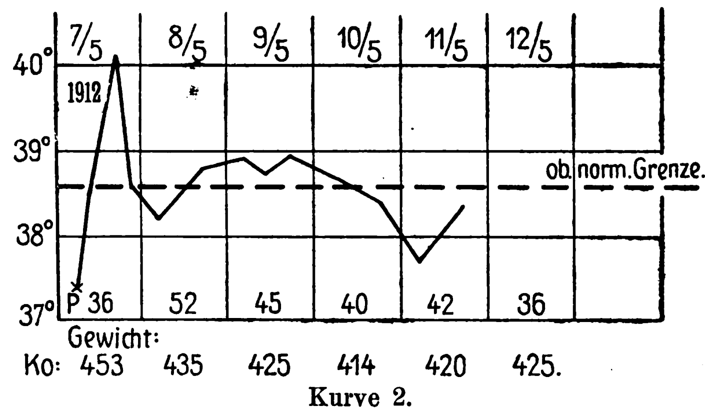


Kurve 1.

Es ist im Anschlusse an die Injektion eine fünftägige Temperatursteigerung eingetreten, dabei sind Hämoglobin (von 60 auf 49) und Gewicht auffallend zurückgegangen.

Mehr oder minder starke Gewichtsabnahme begleitet in den meisten Fällen die Injektionen von Gastrusextrakten. Wir haben eine solche bei den Injektionen auf kleine Versuchstiere niemals wahrnehmen können. Die Gewichtsabnahmen sind, wie an anderer Stelle zu beschreibende Stickstoffbestimmungen im Urin ergeben haben, durch einen toxischen Eiweißzerfall bedingt. Bemerkenswert ist, daß die Futteraufnahme nach den Injektionen fast niemals vermindert ist.

Der folgende Protokollauszug möge diese Gewichtsabnahme, ferner eine protrahierte Fieberperiode auch nach intravenöser Injektion von Gastrusextrakt zeigen:



Kurve 2.

Versuchspferd Nr. 17

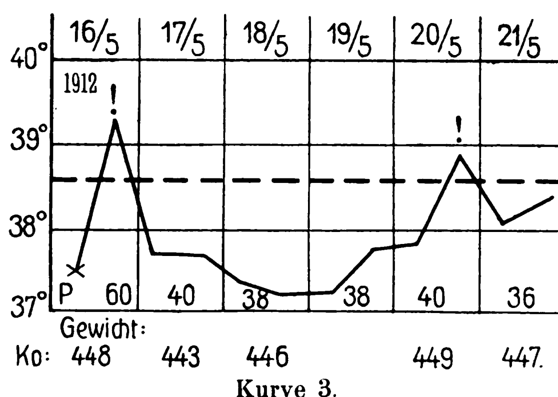
erhält am 7. V. 12 den Extrakt von einer Gastruslarve intravenös. Die Wirkung sei durch die Kurve 2 demonstriert. Die Gewichtsabnahme

erstreckt sich hier auf drei Tage und erreicht den Betrag von 39 kg, nahezu 10 % des Körpergewichts! Das Hgb. erfährt ebenfalls eine auffallende Verminderung von 75 auf 60.

Abgesehen von diesen, direkt im Anschluß an die betreffende Injektion auftretenden Fiebersteigerungen ließen sich, zumal bei öfters gespritzten Tieren, weitere nach 3, nach 4, nach 8 usw. Tagen neu und »spontan« auftretende Temperatursteigerungen feststellen. Wir geben hierfür mehrere Beispiele in Kurven:

Versuchspferd Nr. 9

erhält am 16. V. 12 intravenös den Extrakt von einer Gastruslarve: Spontane Fiebersteigerung am vierten Tage nach der Injektion (s. Kurve 3).



Kurve 3.

Derartige, erst relativ viel später auftretende, spontane Temperatursteigerungen erreichen dann zuweilen eine beträchtliche Höhe, unter gleichzeitiger Verschlechterung des sonstigen klinischen Bildes und gleichzeitiger Gewichtsabnahme:

Versuchspferd Nr. 9

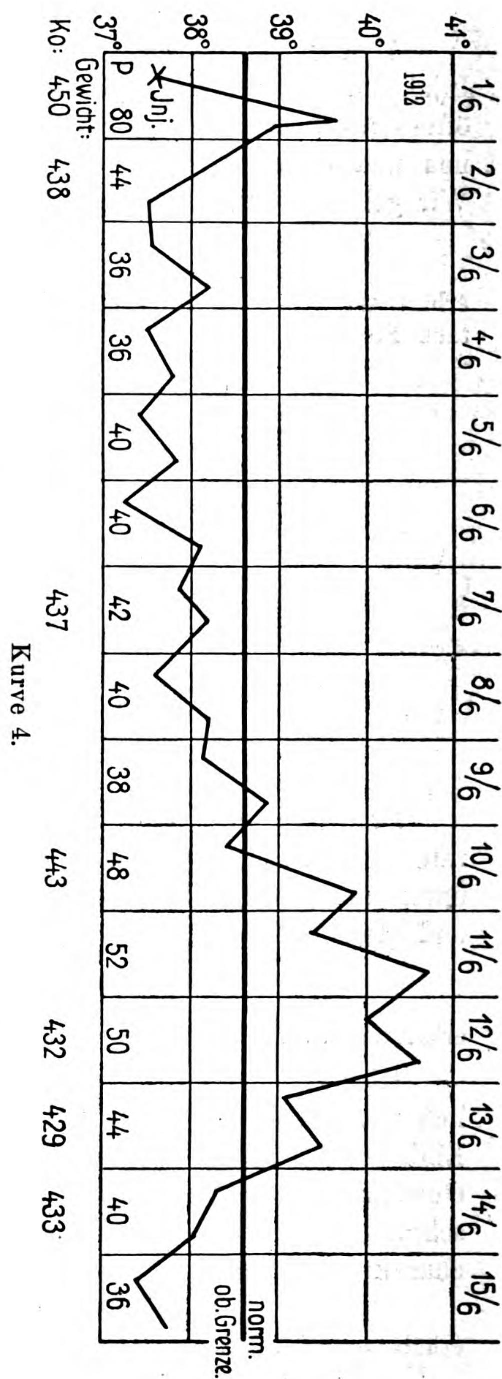
erhält am 1. VI. 12 intravenös den Extrakt von zwei Gastruslarven (s. Kurve 4).

Hier erreicht die nach einer Inkubation von acht Tagen plötzlich spontan einsetzende Temperatursteigerung die Höhe von 40,7°. Einhergehend mit der Temperaturkurve verläuft Hand in Hand die Gewichtskurve. Wir könnten 50 bis 60 solcher Kurven bringen, beschränken uns hier aber auf die Hinzufügung der folgenden besonders charakteristischen:

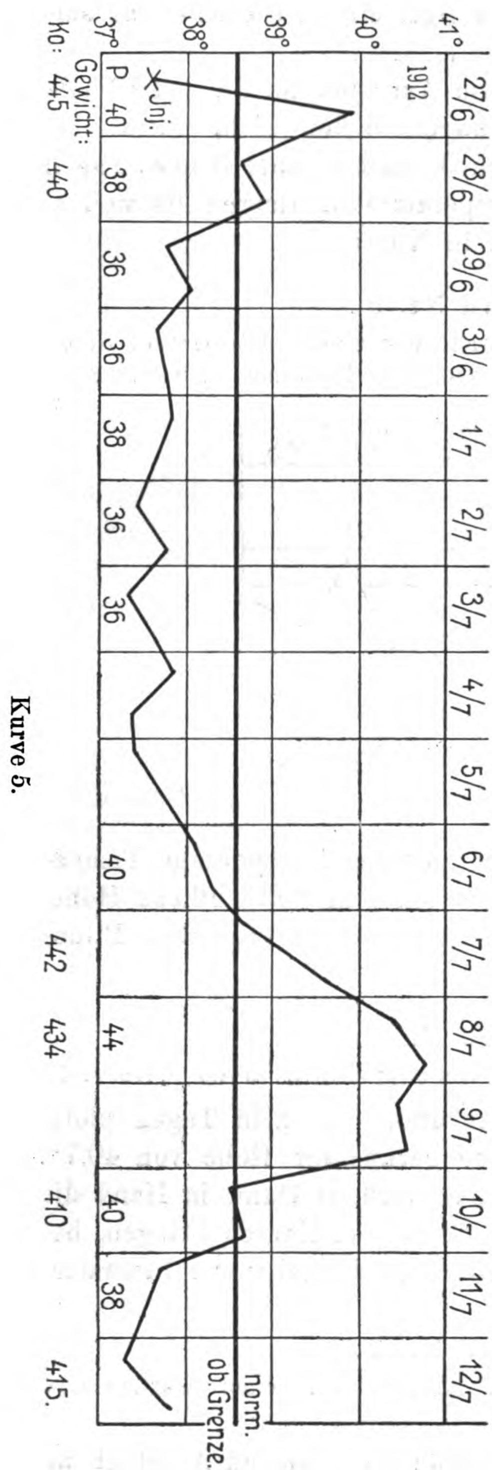
Versuchspferd Nr. 9

erhält am 27. VI. 12 intravenös den Extrakt von einer Gastruslarve (s. Kurve 5).

Diese Kurve veranschaulicht besonders gut die im Anschluß an die Injektion in wechselnden Intervallen auftretenden Temperatur-



Kurve 4.



Kurve 5.

steigerungen. Man gewinnt beim Anblick einer solchen Kurve den Eindruck, es habe eine Infektion mit irgendwelchen pathogenen Bakterien stattgefunden, die je nach dem Grade ihres Zerfalles, je nach dem Grade ihrer Vermehrung das wechselnde Bild der Temperaturkurve erzeugen.

Durch diese und ähnliche Beobachtungen ergab sich die Aufgabe, die Frage näher zu untersuchen, ob es wirklich Bakterien, eventuell ultravisible Mikroorganismen, oder ein bestimmtes chemisches, in den Gastruslarven enthaltenes Gift sei, das diese typischen Wirkungen aufs Pferd ausübt.

Versuche, bei denen Gastrusextrakte den verschiedensten physikalischen und chemischen Einflüssen ausgesetzt wurden, um dann erst zur Injektion zu gelangen, sollten in diesem Sinne Aufschluß geben. Wir begnügen uns auch hier mit der Wiedergabe einiger weniger Protokolle:

Versuchspferd Nr. 9

erhält am 5. II. 12 einen Extrakt von 1 ½ Gastruslarven intravenös. Dieser Extrakt war ½ Stunde im Wasserbad bei 58° C gehalten worden, das dabei ausgeflockte Eiweiß wurde abfiltriert und die klare, bläulich opaleszierende Flüssigkeit zur Injektion verwendet. Die Reaktion war die gewöhnlich beobachtete. Puls stieg von 36 auf 52; Temp. von 36,1 auf 38,5°.

Versuchspferd Nr. 17

erhielt am 8. III. 12 einen Extrakt von einer Gastruslarve intravenös. Dieser Extrakt wurde vor der Injektion 1 ½ Stunden im Autoklaven erhitzt, das dabei koagulierte Eiweiß abfiltriert und die klare, bläulich opaleszierende Flüssigkeit zur Injektion verwendet. Die Reaktion war sehr stark: Das Tier zitterte am ganzen Körper, Puls stieg von 36 auf 64; Temp. von 37,3 auf 39,8°. Noch am anderen Tage war der Puls 40.

In der gleichen Weise wurden Extrakte 3—4 Stunden im Autoklaven gehalten, ohne irgendwelche Abschwächung oder gar Aufhebung ihrer Wirksamkeit zu erfahren.

Um zu zeigen, daß auch trotz vorangegangener mehrstündiger Erhitzung des Gastrusextraktes im Autoklaven spontane Fiebersteigerungen nach einer gewissen »Inkubation« nach der Injektion auftreten, diene als Beispiel folgende Beobachtung:

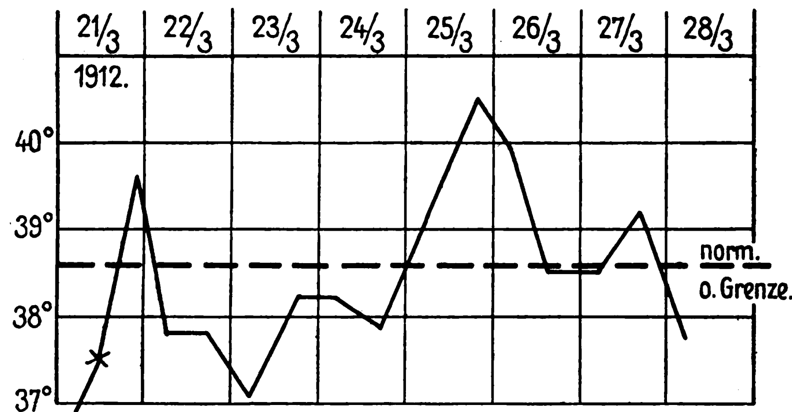
Versuchspferd Nr. 18.

15jähriger, brauner Wallach, gesund, hat bisher nur ½ Gastrus in Extrakt, 3 Stunden im Autoklaven erhitzt, intravenös erhalten, bekommt 8 Tage nach dieser ersten Injektion den Extrakt von 0,08 Gastrus intravenös

(am 21. III. 1912). Dieser Extrakt war wie die obigen eiweißfrei. Die Wirkung sei durch die Kurve 6 bezeichnet. Der unmittelbar nach der Injektion auftretenden Temperatursteigerung auf 39,6° folgt nach einer »Inkubation« von 4 Tagen eine weitere, spontan einsetzende, sich auf 3 Tage erstreckende Temperaturerhöhung.

Es wurden ferner eine große Anzahl von Versuchen angestellt, in denen eine Beeinflussung der Wirkung der Gastrusextrakte durch chemische Agenzien erzielt werden sollte:

Eine tagelange Einwirkung von Alkohol (96%) vermochte die Wirkung der Extrakte nicht zu beeinflussen. Auch andere Agenzien, wie Äther, Chloroform, Azeton, Jodtrichlorid,



Kurve 6.

Chlorkalzium usw. waren ohne jeglichen Einfluß. Es sei hier gleich erwähnt, daß Versuche in dieser Richtung in zahlreicher Anzahl in der Absicht angestellt wurden, eine Antikörperbildung, eine Immunisierung mit abgeschwächtem Antigen zu erzielen. In bezug auf das Verhalten, die Löslichkeit usw. der wirksamen Substanz gegenüber den verschiedensten chemischen Reagenzien sei auf die im Gange befindlichen chemischen Untersuchungen über das Östrin verwiesen, vgl. unten S. 197.

Weitere Aufgabe war zunächst, festzustellen, ob eine Resorption des Östrins im Magen-Darmkanal stattfindet, und ob sich auch auf diesem Wege die charakteristischen Wirkungen erzielen lassen. Der Entscheidung dieser Frage diente Versuchspferd Nr. 16.

Versuchspferd Nr. 16.

16jähriger, brauner Wallach, gesund. Puls 36; Temp. 38,0°; Resp. 13; Hgb. 50. Das Tier erhält am 8. III. 12, 2 p. m. per os den Extrakt von 6 Gastruslarven in Keratinkapseln eingeschlossen. Gegen Abend steigt

der Puls auf 56, die Temperatur auf 39,1°. Am 9. III. 12 steigt die Temperatur auf 40,1°, am nächsten Tage sogar auf 40,5°, fällt dann wieder langsam bis zum übernächsten Tage, den 11. III. auf 38,5°, steigt wieder am 12. III. auf 40°, der Puls gleichzeitig auf 60. In diesen Tagen ist das Gewicht von 429 auf 415 kg gefallen, das Hgb. von 50 auf 44 gesunken. Am 14. III. wird die Temperatur wieder normal, 37,8°, der Puls hingegen steigt auf 72. Am Tage darauf geht die Temperatur wieder auf 40. Der Urin ist deutlich sauer. Leider erlitt das Pferd am 15. III. gelegentlich einer größeren intravenösen Flüssigkeitsinjektion eine Embolie mit Lähmung, der zufolge es getötet werden mußte.

Auszug aus dem Sektionsbericht: Im Magen auf der Pylorusschleimhaut zahlreiche stecknadelkopfgroße Blutungen. Auch in der Schleimhaut des Jejunums und des Dickdarmes vereinzelte rundliche Hämorrhagien. Milz vergrößert, Kapsel mit Blutungen besetzt, Milzpulpa schwarzrot, vorquellend, Milzdrüsen geschwollen, hämorrhagisch. Leber ebenfalls geschwollen, Substanz gelblich verfärbt, mürbe. Nieren entzündlich verändert. Lungen ohne Besonderheiten, auf dem Epi- und Endokard des Herzens zahlreiche Blutungen. Knochenmark des Femur an drei Stellen von der Größe eines Zweimarkstückes zu einer schwarzroten Masse umgewandelt.

Wenn auch die interkurrent eintretende Embolie eine weitere Beobachtung nicht ermöglichte, so geht doch — und wir verfügen noch über andere gleich zu deutende Versuche — mit Sicherheit daraus hervor, daß das Östrin vom Intestinaltraktus der Pferde aus aufgenommen wird und dann seine Wirkung entfaltet.

Im Gegensatz hierzu konnte — allerdings liegen nur bei einem Versuchspferde angestellte Versuche vor — eine Resorption von Gastrusextrakt vom Dickdarm aus nicht konstatiert werden:

Versuchspferd Nr. 17.

Unvorbehandelt, erhält am 2. III. 12 per clysma eine Aufschwemmung von zwei frischen Gastruslarven, keine Reaktion.

Am 4. III. 12 per clysma: vier frische Gastruslarven (Extrakt).

Am 6. III. 12 per clysma: acht frische Gastruslarven (Extrakt).

Es konnte in diesen Versuchen niemals eine Wirkung, weder Puls- noch Temperaturerhöhung festgestellt werden.

Von besonderer Wichtigkeit war es, ob die von lebenden Gastruslarven spontan ausgeschiedenen Stoffe ebenfalls eine giftige Wirkung für das Pferd besitzen:

Es werden zehn lebende Gastruslarven 5 Tage lang in 25 ccm steriler Ringerlösung aufbewahrt. Die Tiere bleiben die ganze Zeit am Leben. Die Lösung nimmt nach kurzer Zeit eine bläulich opaleszierende Trübung an. Nach 5 Tagen wird sie sorgfältig filtriert, und 5 ccm davon gelangen zur intravenösen Injektion auf Versuchspferd Nr. 38, 20jährige Stute, »Doppelponny«, auf beiden Augen

Star, im übrigen gesund. Die Wirkung war sehr augenfällig: das Tier begann nach einer Viertelstunde am ganzen Körper zu zittern, leichter Schweißausbruch, hochgerötete Konjunktiven. Das Zittern dauerte 2 Stunden. Die Temperatur stieg von 37,3 auf 39,0°, der Puls von 36 auf 56. Bis zum nächsten Tage war die Reaktion wieder abgeklungen. Von der gleichen Lösung erhielt ein Kaninchen 10 ccm intravenös, ohne irgendeine Reaktion zu zeigen. Weitere Versuche wurden wegen des großen Risikos bei der Unmöglichkeit, solche Gastrus-Sekretlösungen zu dosieren, nicht unternommen. Der eine Versuch, zumal wenn man den Kontrollversuch beim Kaninchen in Betracht zieht, macht es äußerst wahrscheinlich, beinahe gewiß, daß das Östrin von den Gastruslarven in ihren Exkreten abgesondert wird.

Es sollte weiterhin untersucht werden, ob sich durch oftmalige Injektion von Gastruslarven-Extrakten beim gesunden Pferde ein Krankheitsbild erzeugen läßt, daß zur perniziösen Anämie der Pferde in Beziehung zu bringen ist.

Wir bringen zunächst einen kurzen Auszug aus dem Protokolle des als ersten mit chronischen Dosen von Gastrusextrakten behandelten Versuchspferdes Nr. 5 und erwähnen gleich, daß dies Tier, wie sich später herausgestellt hat, eine außergewöhnlich große Resistenz gegenüber dem Östrin aufwies.

Versuchspferd Nr. 5.

25 jährige, braune Stute, in mäßig gutem Ernährungszustand, gesund.

17. X. 11. Temp. 38,3°; Puls 37; Resp. 16; Hgb. 58; Erythrocyten 7800000; Leukocyten 6020. Urin Alb., alkal.

18. X. 11, 3 Uhr p. m. subk. 1 Gastruslarve.

19. X. 11, 3 Uhr p. m. Hgb. 55; Erythr. 6500000; Leukoc. 6100. Konjunktiven injiziert.

20. X. 11, 3 Uhr p. m. Hgb. 60; Erythr. 6485000; Leukoc. 9040.

21. X. 11, 3 Uhr p. m. Hgb. 55; Erythr. 6843000; Leukoc, 7120. 3,15 Uhr p. m. per os: Aufschwemmung von 10 Gastrus in 2 l Kochsalzlösung.

22. X. 11. Hg. 51.

23. X. 11, 3 Uhr p. m. i. v. 1 Gastrus; Puls 52.

24. X. 11, 3 Uhr p. m. i. v. 1 Gastrus; Temp. 38,8°; Puls 42; Resp. 16; Hgb. 55; Erythr. 6201000.

25. X. 11, 2 Uhr p. m. Temp. 37,1°; Puls 40; Resp. 16; Hgb. 58; Erythr. 7130000; Leukoc. 4500.

25. X. 11, 2,30 Uhr p. m. i. v. 2 Gastrus: Das Tier beginnt zu zittern, wird matt, 2,45 Uhr p. m. Puls 64; 2,55 Uhr p. m. Puls 96. Starker Speichelfluß, Schweißausbruch, Unruhe. Tier bricht für einen Moment zusammen, erhebt sich aber gleich wieder. 3,10 Uhr p. m.

Puls 68; Temp. 39,0°; 3,25 Uhr p. m. Puls 58, das Tier frißt wieder. Die Respiration war in der ganzen Zeit während dieser Attacke nicht beschleunigt.

26. X. 11, 2,30 Uhr i. v. 1 1/2 Gastrus. 2,45 Uhr p. m. Temp. 38,2°; Puls 48; Resp. 16; Hgb. 55; 3,15 Uhr p. m. Temp. 38,3°; Puls 52; Hgb. 53; 4,30 Uhr p. m. Temp. 39,7°; Puls 52; 9,30 Uhr p. m. Temp. 38,3°; Puls 44; Hgb. 51; Erythr. 5200000.

27. X. 11, 1,50 Uhr p. m. i. v. 1 Gastrus. 2,10 Uhr p. m. Puls 72; 3,30 Uhr p. m. Temp. 39,9°; 4,30 Uhr p. m. Temp. 39,8°; 8,0 Uhr p. m. Temp. 38,5°; Puls 54.

28. X. 11, 1 Uhr p. m. i. v. 1 Gastrus; 4,0 Uhr p. m. Temp. 39,3°; Puls 86; Hgb. 54; 8,30 Uhr p. m. Temp. 38,5°; Puls 60.

29. X. 11 i. v. 1 Gastrus, übliche Temperatursteigerung; Puls 48.

30. X. 11, 1 Uhr p. m. i. v. 1 Gastrus, übliche Temperatursteigerung, Puls 54; Erythr. 5900000; Leukoc. 4800.

31. X. 11 i. v. 2 Gastrus, keine Temperatursteigerung; Puls 49.

1. XI. 11 i. v. 1 Gastrus, Temp. 38,3°; Puls 48.

2. XI. 11 i. v. 1 Gastrus, Puls 50.

3. XI. 11 i. v. 1 Gastrus, Temp. 38,4°; Puls 46.

4. XI. 11. Das Tier wird 1 Stunde vor einen leeren Wagen gespannt, 1 Stunde nachher Puls 68; 2,15 Uhr p. m. Hgb. 41; 2 Gastruslarven, von einem kranken Pferde stammend, werden extrahiert, von dieser Lösung die eine Hälfte diesem Tiere, die andere Hälfte dem unvorbehandelten Versuchspferde Nr. 7 intravenös injiziert. Die Wirkung ist verschieden:

Versuchspferd Nr. 5.	Versuchspferd Nr. 7.
(mit 27 Gastrus vorbehandelt)	(unvorbehandelt)
2,20 Uhr p. m. Injektion.	2,15 Uhr p. m. Injektion.
Puls steigt von 44 auf 64.	Puls steigt von 36 auf 72.
Kein Zittern; Resp. bleibt 12.	Starkes Zittern am ganzen Leib, Schweißausbruch, leichtes Schwanken der hinteren Extremitäten.
3 Uhr p. m. Temp. 38,4°.	3 Uhr p. m. Temp. 38,1°.
4 Uhr p. m. Temp. 38,7°.	4 Uhr p. m. Temp. 39,0°.
5,15 Uhr p. m. Temp. 38,6°; Puls 52.	5,15 Uhr p. m. Temp. 39,1°; Puls 48.

Es demonstriert dieser Vergleich der beiden Wirkungen die verschiedene Resistenz des mit Gastrusextrakten vorbehandelten und des unvorbehandelten Pferdes. Es muß aber auch hier betont werden, daß Versuchspferd Nr. 5 von Natur aus eine starke Resistenz gegenüber Gastrusextrakten besitzt (vgl. 23. X. 11).

5. XI. 11 }
6. XI. 11 } keine Injektion.

7. XI. 11 i. v. 1 1/2 Gastrus. Puls nach 1 Stunde 50, keine Temperatursteigerung.

8. XI. 11, 10 Uhr a. m. Hgb. 45.

11,30 Uhr a. m. i. v. 2 1/2 Gastrus.

1,30 Uhr p. m. Temp. 39,3°; Puls 52. Urin zum erstenmal stark sauer.

8,0 Uhr p. m. Temp. 38,2°; Puls 48.

9. XI. 11, 7,30 Uhr a. m. Temp. 39,3°, d. h. zum ersten Male spontane abnorme Temperatursteigerung.

8,30 Uhr a. m. i. v. 2 Gastrus.

11,30 Uhr a. m. Temp. 40,4°.

5,30 Uhr p. m. Temp. 39,7°, Urin stark sauer, Aldehydreaktion i. d. Wärme + +.

10. XI. 11, 2,30 Uhr p. m. Temp. 39,6°; 8,30 Uhr p. m. Temp. 39,7°; Puls 30. Urin stark sauer.

11. XI. 11, 7,30 Uhr a. m. Temp. 40,0°; Puls 96, Tier sehr unruhig.

11,0 Uhr a. m. Temp. 39,3°; Puls 60.

1 Uhr p. m. Temp. 39,0°; Puls 60; Hgb. 39; Erythr. 4930000; Leukocyten 3040.

In den folgenden Tagen wies das Tier weiterhin fieberhafte Temperatursteigerungen bis 40 und 40,5° auf, ohne daß eine neue Injektion vorgenommen wurde. Der Puls blieb dauernd auf der Höhe von 56—60 pro Minute, die Respiration war immer normal. Der Urin blieb dauernd stark sauer.

Am 20. XI. 11 werden einige Tropfen eines auf 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung ein Gastrus enthaltenden Extraktes dem Tiere ins rechte Auge geträufelt. Nach 24 Stunden zeigt sich dasselbe hochgradig injiziert, die Konjunktiven sind stark gerötet und sondern eine eitrige Flüssigkeit ab, die Lider sind verklebt.

Am 21. XI. 11 i. v. 1 Gastrus. Hgb. 40; Erythr. 4200000; Leukocyten 15650. Urin stark sauer.

Das Pferd macht weiterhin einen schwerkranken Eindruck, weist dauernd Fieber und Puls 60 auf. Der Urin enthält ab 24. XI. 11. Eiweiß.

Am 26. XI. 11 wird das Tier getötet.

Sektionsbefund: Mäßig gut genährtes Pferd. Zahnreihen geschlossen. Nasenschleimhaut und Bindehäute der Augen blaß. Das Unterhautzellgewebe, vor allem an der Bauchseite, von einer serösen, fast sulzigen Flüssigkeit durchtränkt. In der Bauchhöhle kein abnormer Inhalt nachweisbar. Im Magen befindet sich eine sauer riechende Flüssigkeit. Die Schleimhaut der Pars oesophagea ist verdickt gewulstet, die Fundus- und Pylorusgegend sind mit einem grauen, fest anhaftenden Schleim bedeckt und mit stecknadelkopf- bis zehnpfennigstückgroßen Blutungsflecken besetzt. Der Dünndarm ist mit Flüssigkeit angefüllt und zeigt eine auffallende Blutleere. Der Dickdarm ist ohne Veränderungen, nur ist die Schleimhaut des spitz zulaufenden Endes des Coecums geschwollen und von zahlreichen braunen bis dunkelroten stecknadelkopfgroßen Blutungen durchsetzt. Die Milz ist stark vergrößert, sie ist 49 cm lang, 28 cm breit, in der Mitte 2 cm, an den Rändern 4 bis 5 cm dick. Die Milzkapsel ist glatt und getrübt. Die Pulpa ist weich, an den geschwollenen Rändern beinahe flüssig, dunkelrot gefärbt. Die Leber ist bedeutend vergrößert. Ihr Querschnitt weist eine gelblichbraune Farbe auf, und die Substanz ist deutlich marmoriert und von mürber Konsistenz. Die Nieren sind gelblichrot ge-

färbt, sehr weich, ihre Substanz getrübt. Die Markschicht ist stark gerötet, der Übergang zur Randzone sehr unregelmäßig und verwaschen. In der Randzone finden sich vereinzelte Blutungen. Die Lungen sind blaßrot und lufthaltig. Der Herzmuskel ist stark getrübt und weich, wie gekocht. Das Endokard der rechten Herzkammer weist starke Hämorrhagien auf. Das Knochenmark des in der Längsrichtung durchsägten linken Femur ist im oberen Drittel zu einer schwarzroten weichen Masse umgewandelt.

Mikroskopisch: Milz: Follikel klein, z. T. geschwunden, Pulpamasse mächtig gewuchert, hochgradige myeloide Umwandlung.

Leber: Leberzellen z. T. nekrotisch, zahlreiche intrakapilläre und periacinäre Zellanhäufungen, die sich als myeloide Umwandlung erweisen.

Knochenmark: Hochgradige Regeneration, myeloides Mark.

Einer Besprechung dieses Falles möchten wir vorausschicken, daß derselbe zunächst nur als Orientierung über die Art der Wirkung wiederholt injizierter Gastrusextrakte gedacht war. Der kurze Auszug aus dem Protokoll zeigt, daß schwere Veränderungen, ausgesprochene Krankheitserscheinungen die Folge dieser Injektionen gewesen sind, Krankheitserscheinungen, die in vieler Beziehung eine Analogie zu der perniziösen Anämie der Pferde aufweisen: und zwar vor allem ein deutlicher Grad von Anämie (Hgb. von 58 auf 39, Erythr. von 7800000 auf 4200000), die Leukopenie[1]) (Leukoc. von 6000 auf 3040), die fieberhaften Temperaturen bis 40,5°, die auch außerhalb der Injektionen auftraten, eine dauernde Pulserhöhung (auf 60), eine schließlich konstante starke Azidität des Urins[2]). Alle diese klinischen Momente bieten eine unverkennbare Ähnlichkeit mit dem Bilde der perniziösen Anämie der Pferde. Und in demselben Sinne ist auch das Sektionsbild aufzufassen: Das Knochenmark eine himbeergeleeartige Masse, histologisch in vollster Regeneration begriffen, die Milzpulpa durch myeloide Umwandlung hochgradig gewuchert, die Milzfollikel verkleinert, auch in der Leber Zellmassen von myeloider Umwandlung. Die Nieren in ihrem Parenchym schwer geschädigt, im Magen und im Darm und auch auf dem Endokard Blutungen: alles in allem ganz analoge Veränderungen, wie sie bei der perniziösen Anämie der Pferde gefunden werden, und wie sie

1) Die Leukocytenzusammensetzung wurde in diesem Falle nicht bestimmt. Es sei diesbezüglich auf die ausführlicher geschilderten und eindeutigeren, ausgesprocheneren Fälle: Versuchspferd Nr. 17 und 9 hingewiesen (S. 172 u. f.).

2) Es sei an dieser Stelle nochmals hervorgehoben, daß wir in hochakuten Fällen von perniziöser Anämie der Pferde stets bedeutende Grade von Azidität des sonst gewöhnlich alkalischen Pferdeharns konstatierten. Die Bestimmungen wurden nach dem Verfahren von Moritz ausgeführt.

von dem einen von uns (vgl. 2) zum ersten Male eingehend geschildert worden sind.

Nachdem durch die obigen Versuche sichere Grundlagen für weitere Untersuchungen gegeben waren, nachdem speziell durch die Befunde am Versuchspferd Nr. 5 (s. S. 168 u. f.) gezeigt war, daß sich mit chronisch gegebenen Dosen kleiner Mengen Gastrusextraktes eine chronische fieberhafte Anämie des Pferdes erzeugen läßt, sollte dieser gleiche Versuch nochmals wiederholt werden. Es sollte dabei vor allem das natürliche Ende des betreffenden krank gemachten Pferdes abgewartet, und die hämatologischen Verhältnisse, speziell die jeweilige Leukocytenzusammensetzung, eingehender verfolgt werden. Wenn irgendwie möglich, sollte versucht werden, auch die akute Form der Anämie künstlich zu erzeugen.

Es sei gleich hervorgehoben, daß wir nicht nur ein Pferd, sondern, um jeden Irrtum auszuschließen, zwei Pferde auf diese Weise künstlich erkranken ließen: Versuchspferd Nr. 17 und Nr. 9. Beide Tiere waren ursprünglich in der Absicht Antikörperbildung anzuregen, lange Zeit hindurch mit durchweg kleinen Mengen von Gastrusextrakt behandelt worden. Es wird die diesbezügliche Vorgeschichte der beiden Tiere bei der Besprechung der Immunisierungsversuche an anderer Stelle aufgeführt werden.

Versuchspferd Nr. 17.

19jährige dunkelbraune Stute, gesund, Puls 36; Temp. 37,6°; Resp. 16; Hgb. 70; Erythrocyten 8520000; Leukocyten 8630 pro Kubikzentimeter:

Polymorphk.	67,0 %
Lymphocyt.	28,5 »
Eosinoph.	3,5 »
Mastz.	0,5 »
Übergangsf.	0,5 ».

Das Tier wurde während der Zeit vom 1. III. 12 bis zum 20. I. 13 teils zum Studium der Wirkung von Gastrusextraktpräparaten, teils zu Immunisierungsversuchen verwendet. Die Temperaturkurve, welche etwa 320 Tage umfaßt, hier zu bringen, würde zuviel Raum beanspruchen. Wir beschränken uns hier auf das Wichtigste.

Vom 1. III. 12 bis zum 16. XII. 12 hatte das Tier 25 Gastruslarven in Extraktform, teils subkutan, teils intravenös erhalten, und zwar im Durchschnitt alle 10 Tage ein Gastrus. Das Tier hatte sich dabei ziemlich resistent gehalten, allerdings jeweilige beträchtliche Schwankungen in seinen Temperatur-, Hämoglobin- und Gewichtswerten gezeigt. Im Juli 1912 waren einzelne spontane Fiebersteigerungen aufgetreten, seit jener

Zeit aber waren die Temperaturanstiege nur in unmittelbarem Anschluß an die einzelnen Injektionen erfolgt.

Am 16. XII. 13 wurde dem Tiere der in gewöhnlicher Weise hergestellte Extrakt von einer Gastruslarve, von krankem Pferde stammend (von Fall II. der pathologisch-anatomischen Arbeit (2), und zwar Gastrus haemorrhoidalis [1]), intravenös injiziert. Aus früheren Versuchen ging hervor, daß speziell dieser Gastrusart eine ganz besondere Toxizität für das Pferd zukommt.

Der Status am Tage vor der Injektion war: Gewicht 440 kg; Temp. 38,5°; Puls 42; Hgb. 52; Erythrocyten 6 820 000; Leukocyten 9350 pro Kubikzentimeter:

Polymorphk.	67,0 %
Lymphocyt.	25,0 »
Eosinoph.	7,5 »
Mastz.	0,0 »
Übergangsf.	0,5 »

Nach der Injektion der einen Gastr. haemorrh. am 16. XII. 13.: übliche Pulssteigerung auf 58 bis 60, Temperatur von 38,5° auf 39,1°.

Am 17. XII. 12 Temp. 38,5—38,7°; Puls 48; Gewicht 436 kg; Hgb. 38.

Am 18. XII. 12 Temp. 38,1—38,4°; Puls 48.

Am 19. XII. 12 Temp. 38,3—40,0°; Puls 60.

In den folgenden Tagen fällt die Temperatur langsam wieder bis zum 23. XII. 12., steigt dann abermals bis auf 40,1° (am 28. XII. 12) und bleibt dann in wechselnder Höhe zwischen 38,5° und 40° bis zum Exitus, der nach vorangegangener Lähmung der hinteren Extremitäten am 19. I. 13 eintrat. Aus den Kurven 7 und 7a sind die Temperaturen vom 16. XII. 12 bis zum 19. I. 13 ersichtlich. Von den in dieser Zeit vorgenommenen Blutuntersuchungen seien folgende wiedergegeben:

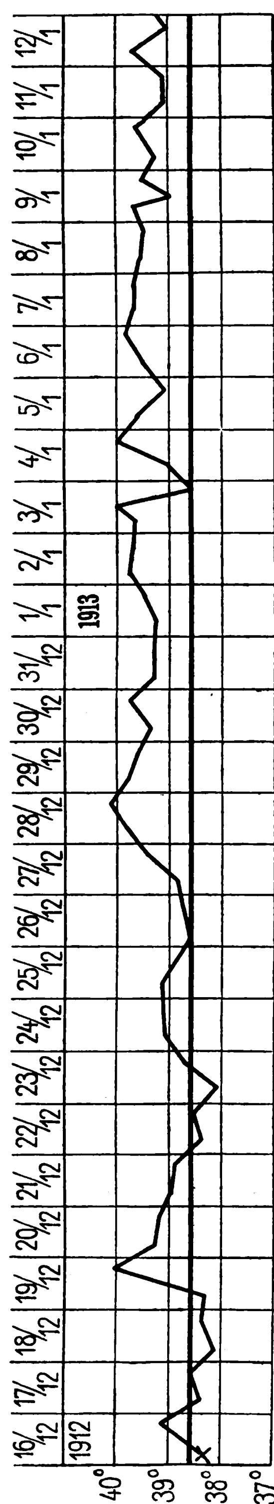
Am 28. XII. 12 (Temp. 40,1°) Hgb. 42; Erythrocyten 4 930 000; Leukocyten 10 500:

Polymorphk.	73,3 %
Lymphocyt.	23,0 »
Eosinoph.	2,0 »
Mastz.	0,7 »
Übergangsf.	1,0 »

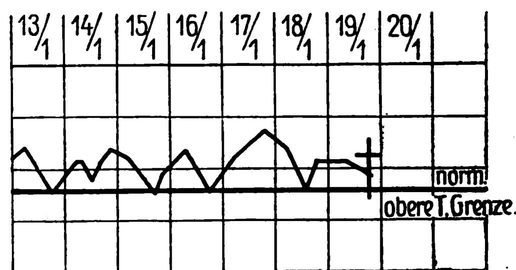
Am 30. XII. 12 (Temp. 39,6°; Puls 60) Hgb. 43; Erythrocyten 4 800 000; Leukocyten 11 200:

Polymorphk.	66,5 %
Lymphocyt.	28,0 »
Eosinoph.	4,5 »
Mastz.	0,0 »
Übergangsf.	1,0 »

1) Über die verschiedenen Gastrusarten, über ihre verschiedene Wirksamkeit s. S. 155, 160 und 195.



Kurve 7. Injektion von einer Gastrus haemorrhoidalis.



Kurve 7a.

Am 2. I. 13 (Temp. 39,6°; Puls 60) Hgb. 39; Erythrocyten 4 320 000; Leukocyten 9 560:

Polymorphk.	61,5 %
Lymphocyt.	38,5 »
Eosinoph.	0,0 »
Mastz.	0,0 »
Übergangsf.	0,0 »

Am 4. I. 13 (Temp. 40,0°; Puls 80) Hgb. 40; Leukocyten 8 520:

Polymorphk.	56,0 %
Lymphocyt.	44,0 »
Eosinoph.	0,0 »
Mastz.	0,0 »
Übergangsf.	0,0 »

Am 8. I. 13 (Temp. 39,5°; Puls 74) Hgb. 38; Leukocyten 7 720:

Polymorphk.	60,0 %
Lymphocyt.	40,0 »
Eosinoph.	0,0 »
Mastz.	0,0 »
Übergangsf.	0,0 »

Am 10. I. 13 (Temp. 39,6°; Puls 80) Hgb. 37; Leukocyten 6 200:

Polymorphk.	71,0 %
Lymphocyt.	28,0 »
Eosinoph.	0,0 »
Mastz.	1,0 »
Übergangsf.	0,0 »

Am 15. I. 13 (Temp. 39,2°; Puls 80) Tier schwankt sehr stark, Urin: Alb. + Urobilinogen ∓, Reaktion stark sauer): Hgb. 36; Leukocyten 6400:

Polymorphk.	74,0 %
Lymphocyt.	25,5 »
Eosinoph.	0,0 »
Mastz.	0,0 »
Übergangsf.	0,5 »

Am 19. I. 13 (3 Std. vor Exitus, typische Lähmung der hinteren Extremitäten, Temp. 39,1°; Puls 90; schwach) Hgb. 32; Erythrocyten 3230000; Leukocyten 5300:

Polymorphk.	53,5 %
Lymphocyt.	46,0 »
Eosinoph.	0,0 »
Mastz.	0,0 »
Übergangsf.	0,5 »

Sektionsbefund: Deutlich abgemagerter Kadaver, Unterhautzellgewebe von sulziger Beschaffenheit. Fettgewebe fast völlig geschwunden, an seiner Stelle nur orangerotes Schleimgewebe an einzelnen Stellen. In der Bauchhöhle kein abnormer Inhalt. Magen und Darmkanal sind mit breiigem Futter mäßig angefüllt. Ihre Schleimhaut ist an einigen Stellen etwas gerötet. Die Milz, ums Dreifache vergrößert, wiegt 4 kg (normal $1^1/_2$ kg); ist in toto geschwollen. Milzdrüsen ebenfalls geschwollen, Milzkapsel weist auf ihrer ganzen Oberfläche punktförmige Blutungen auf. Pulpa auf dem Durchschnitt schwarzrot. Leber stark geschwollen, wiegt 8,8 kg (normal 5 kg). Lebersubstanz mürbe, marmorierte Zeichnung. Pankreas geschwollen, rötlich gefärbt. Nieren deutlich vergrößert, Fettkapsel ganz geschwunden, die fibröse Kapsel schwer entfernbar. Auf dem Durchschnitt: Rindenschicht stark geschwollen, verbreitert, von einzelnen strichförmigen Blutungen durchsetzt. Lungen ohne Besonderheiten, im Herzbeutel keine abnorme Flüssigkeit. Herz vergrößert, Muskulatur sehr mürbe, blaß. Unter den Klappen, in beiden Ventrikeln, auf dem Endokard punktförmige Blutungen. Das Knochenmark des Femur auf $^2/_3$ seiner Länge in eine dunkelrote geleeartige Masse umgewandelt.

Mikroskopisch: Leber: Die ganze Leber ist voll von zelligen Elementen, die die Leberbalken auseinanderdrängen, wie im Bild einer Leukämie. Diese zelligen Elemente erweisen sich bei stärkerer Vergrößerung als Lymphoidzellen. Daneben zahlreiche größere Zellen mit Myelocytenkern und leichter Granulation des Protoplasmas. Der gleiche Befund in den Ausstrichpräparaten. Ausgesprochene Hämosiderose.

Milz: Mächtige Pulpawucherung, Follikel klein, an einzelnen Stellen fast ganz geschwunden. Pulpa meist aus größeren Zellen mit Myelocytenkern bestehend. Zahlreiche granulierte Zellen, vor allem sehr viel Eosinophile. Das gleiche Bild in den Ausstrichpräparaten. Hämosiderose.

Knochenmark: Sehr zellreiches, in der Mehrzahl aus ungranulierten Zellen bestehendes Mark, viele Zellen mit Myelocytenkern und Andeutung einer Granulation.

Niere: Starke epitheliale Degeneration.

Der hier geschilderte Versuch ist in allen seinen Einzelheiten so typisch verlaufen, daß an einer Analogie dieser künstlich erzeugten Krankheit mit der perniziösen Anämie der Pferde klinisch sowohl als auch ganz besonders pathologisch-anatomisch kein Zweifel mehr besteht. Hier wie da die gleiche fieberhaft verlaufende zum Tode führende Anämie. Auch alle Einzelheiten finden sich wieder; zunächst im Blutbild: ausgesprochene Anämie, erhöhter Färbeindex, Leukopenie, völliges Verschwinden der eosinophilen Zellen, Lymphocytose, dann klinisch: typische Fieberkuven, Gewichtsabnahme, langsam vorwärtsschreitende Herzschwäche, Lähmung der hinteren Extremitäten usw., kurzum alle Symptome, auf Grund deren sonst beim Pferde die Diagnose »perniziöse Anämie« mit Sicherheit zu stellen ist. Ganz besonders wichtig ist die bis in die kleinsten Details reichende Analogie im pathologisch-anatomischen, speziell im histologischen Verhalten: in erster Linie in der Leber und Milz die hochgradigste myeloide Umwandlung, wie sie für die perniziöse Anämie der Pferde so überaus charakteristisch und bei keiner anderen Krankheit zu finden ist. Daneben hier wie da die gleichen Parenchymschädigungen.

Schon auf Grund der beiden hier angeführten Fälle: Versuchspferd Nr. 5 und Nr. 17 läßt sich mit Sicherheit sagen: Es gelingt, durch richtig dosierte Gastrusextraktinjektionen beim Pferde eine fieberhafte, unaufhaltsam zum Tode führende Anämie zu erzeugen, die sich klinisch und pathologisch-anatomisch, vor allem hämatologisch und histologisch in nichts von der perniziösen Anämie der Pferde unterscheidet.

Es bot sich Gelegenheit, noch ein weiteres Versuchspferd, das anläßlich lang dauernder vergeblicher Gastrus-Immunisierungsversuche die ersten Spuren einer typischen Erkrankung aufwies, experimenti causa akut erkranken zu lassen. Es ist dies Versuchspferd Nr. 9, ein 18jähriger brauner Wallach. Das Tier stand vom 11. XI. 11 bis zum 25. XII. 12 unter dem Einflusse von Gastrusextrakten. Auch die Temperaturkurve dieses Tieres, die sich über 400 Tage erstreckt, läßt sich aus Raummangel hier nicht bringen. Einzelne Auszüge aus derselben wurden zur Demonstrierung der Wirkungstypen von Gastrusextrakten bereits auf S. 161, 163 und 165 gebracht. Speziell die dort gebrachten Kurvenabschnitte aus den Monaten Juni und Juli 1912 zeigen, wie das Tier auf die Dauer den Gastrusextrakten gegenüber nicht resistent zu bleiben imstande war. Auch in den folgenden Monaten August bis Oktober, wo das Tier nur alle paar

Wochen eine kleine Injektion von Gastrusextrakt erhielt, traten immer wieder spontane Fiebersteigerungen ein, unter gleichzeitigem Auf- und Absteigen von Hämoglobin- und Gewichtskurve. Es wurde daher am 28. X. 12 beschlossen, wenn möglich auch bei diesem Pferd das typische Bild der perniziösen Anämie künstlich zu erzeugen.

Es wurde in diesem Falle insofern der Versuch variiert, als diesmal nicht der Extrakt einer Gastruslarve, sondern der einer Östrusfliege zur Injektion gelangte. Eine große Anzahl dem Verpuppungsstadium naher Gastruslarven waren zwecks weiterer Entwicklung in Glaskästen mit Ackererde aufbewahrt worden, und aus der Mehrzahl dieser Larven waren Östrusfliegen (Pferdebremsen) ausgekrochen. Es wurde eine solche Eier enthaltende Östrusfliege in der oben angegebenen Weise mit physiologischer Kochsalzlösung verrieben und filtriert.

Der Status des Versuchspferdes am Tage vor der Injektion war: Temp. 37,4—38,2°; Puls 48; Resp. 20 (Emphysema); Gewicht 437 kg; Hgb. 50; Erythrocythen 6 530 000; Leukocyten 16 300:

Polymorphk.	65,0 %
Lymphocyt.	27,5 »
Eosinoph.	7,5 »
Mastz.	0,0 »
Übergangsf.	0,5 »

Am 29. X. 12, 2 Uhr p. m.: intravenöse Injektion der oben beschriebenen Extraktlösung der Östrusfliege. Die Wirkung war über alles Erwarten fudroyant: nach $^1/_4$ Stunde begann das Tier sehr unruhig zu werden, am ganzen Körper zu zittern, der Puls stieg auf 90, die Temperatur auf 39,2°. Nach $^1/_2$ Stunde schwankt das Tier deutlich, die Hinterbeine knicken öfters ein, dauernd krampfartige Darmentleerungen stellen sich ein, am ganzen Körper bricht der Schweiß aus, Schleim fließt aus Nase und Maul, die Konjunktiven der Augen sind hochrot injiziert, die Kreuzschwäche nimmt zu, das Tier legt sich nieder: kurzum die gleiche Reaktion auf den Östrusextrakt wie bei Versuchspferd Nr. 4 auf die tödlich verlaufene Injektion des Extraktes von vier Gastruslarven. Wider Erwarten jedoch erholte sich das Pferd, das bereits aufgegeben war. Nach zwei Stunden stand das Tier wieder auf den Beinen, die Temperatur stieg bis zum Abend weiter auf 40,3°, der Puls blieb auf 80.

Am andern Tage (30. XI. 12) war Temp. 38,5—38,7°; Puls 60; Hgb. gesunken auf 45; Leukocyten 6420:

Polymorphk.	**79,5 %**
Lymphoc.	**20,5 »**
Eosinoph.	**0,0! »**
Mastz.	**0,0 »**
Übergangsf.	**0,0 »**

Es trat also eine relative **Leukopenie mit völligem Fehlen der eosinophilen Zellen** ein. Der Urin reagierte stark sauer, enthielt ziemlich viel Eiweiß, Zylinder und Leukocyten.

Am 31. X. 12: Temp. 38,2—40,0°; Puls 60—72.

Am 1. XI. 12: Temp. 39,5—39,8°; Puls 80—72; Leukocyten 17280:

Polymorphk.	60,0 %
Lymphoc.	39,0 »
Eosinoph.	0,3 »
Mastz.	0,0 »
Übergangsf.	0,7 »

Es bestand also jetzt eine Leukocytose, abnorm hohe Werte der Polymorphkernigen: 10368, normal etwa 6000 pro Kubikzentimeter, und Lymphocyten: 6739, normal etwa 2500 pro Kubikzentimenter. Die eosinophilen Zellen hatten sich wieder eingestellt.

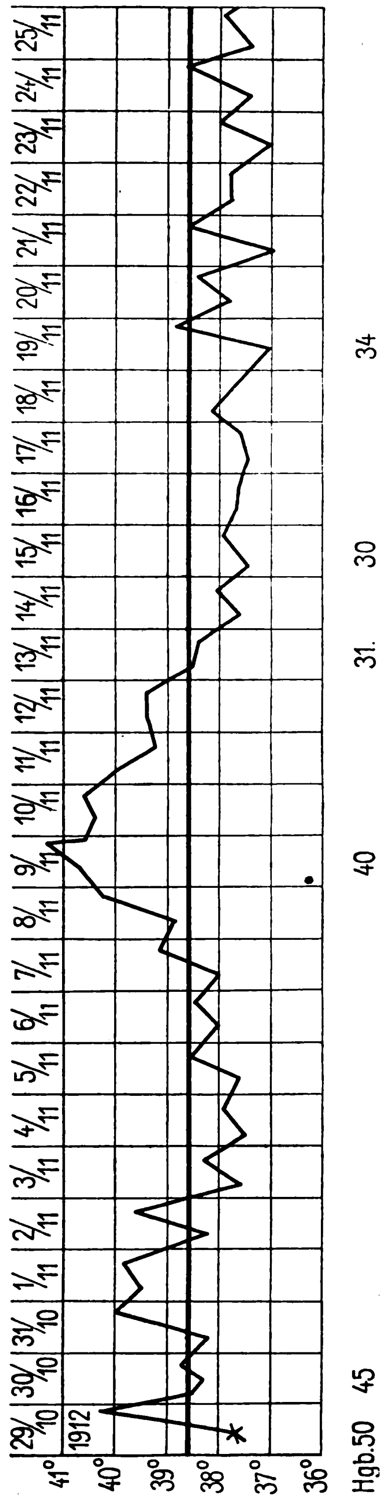
Am 2. XI. 12 Temp. 38,4—38,6°; Puls 60. Es werden 2 l Blut gewonnen (zwecks Übertragung auf Versuchspferd Nr. 31 vgl. S. 185. Ein weiterer Aderlaß zwecks Übertragung auf Versuchspferd Nr. 35 wurde am 11. XII. 12 gemacht, vgl. S. 187). Die genaueren Temperaturkurven des Tieres in der Zeit von der Injektion am 29. X. 12. bis zu seinem Tode am 25. XII. 12 mögen aus der Temperaturkurve 8—8a ersehen werden. Hier sei noch kurz erwähnt, daß, nachdem am 3. XI. 12 die Temperatur wieder normale Höhe erreicht und bis zum 6. XI. 12 behalten hatte, an diesem Tage eine neue bis zum 13. XI. 12 dauernde, am 9. XI. 12 sogar 41,4°[1]) erreichende Temperatursteigerung einsetzte. Von jetzt ab blieb sie nahezu normal bis zum 29. XI. 12, wo neue fieberhafte Steigerungen eintraten und bis zum Exitus am 25. XII. 12 blieben.

Bemerkenswert ist das Verhalten des Pulses: auch zu Zeiten, wo die Temperatur wieder normale Höhe erreichte, blieb er dauernd hoch, z. B. am 4. XII. 12 Temp. 37,5°; Puls 60. Vom 8. XII. 12 ab, wo die terminale Fieberperiode einsetzte, stieg er auf 72 und 80 bei schwacher Spannung, am Tage des Exitus betrug er 100 pro Minute. Die Gewichtskurve machte ähnliche Schwankungen durch, die der Temperaturkurve ziemlich parallel verliefen. Die Gesamtabnahme des Körpergewichtes vom Tage der Injektion (29. X. 12) bis zum 19. XII. 12, d. h. 6 Tage vor dem Tode, betrug 37 kg. In den letzten Tagen zeigte sich das Tier im Kreuz auffallend schwach. Es hat gerade in diesen letzten Tagen trotz nahezu normaler Futteraufnahme sichtbar ganz bedeutend an Körpergewicht verloren.

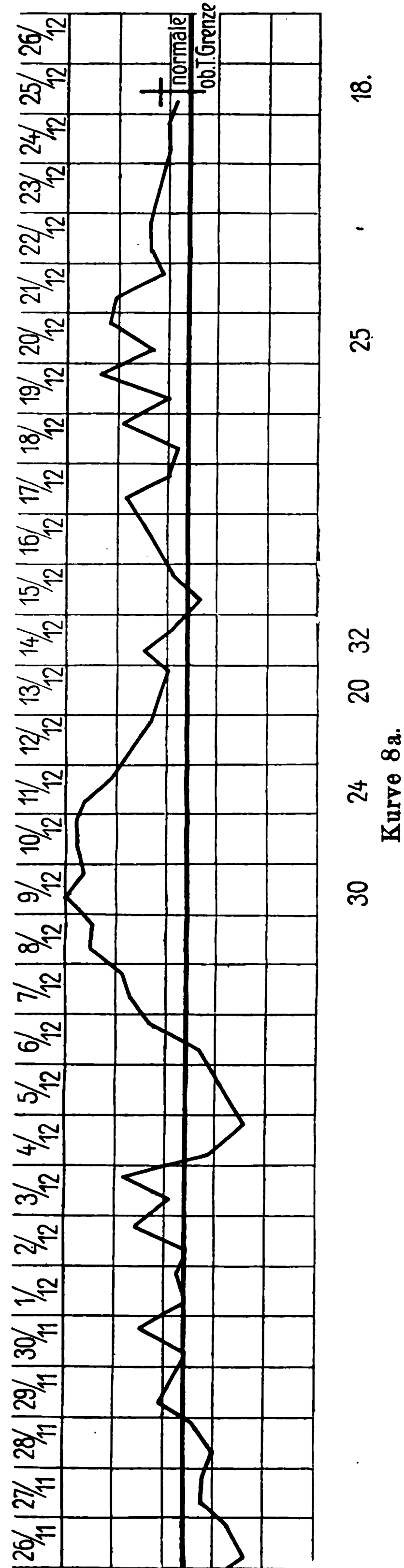
Besonders auffällig waren neben diesem klinischen Verhalten die **Blutveränderungen**, die sich im weiteren Verlauf dieser künstlich erzeugten Erkrankung einstellten. Sie sind so wichtig, daß sie hier ausführlich wiedergegeben werden:

---

1) Es ist dies die höchste von uns bei perniziös anämischem Pferde gemessene Temperatur.



Kurve 8. Injektion von einer Östrusfliege



Kurve 8a.

Am 9. XI. 12. (Temp. 31,4°; Puls 72) Hgb. 40; Erythrocyten 5928000; Leukocyten 6350:

Polymorhpk.	70,0 %
Lymphocyt.	30,0 »
Eosinoph.	0,0 »
Mastz.	0,0 »
Übergangsf.	0,0 »

Am 13. XI. 12 (Temp. 38,5—38,4°; Puls 60) Hgb. 31; Erythrocyten 2629000; Leukocyten 7200:

Polymorphk.	50,0 %
Lymphocyt.	47,0 »
Eosinoph.	0,0 »
Mastz.	0,0 »
Übergangsf.	3,0 »

Am 15. XI. 12 (Temp. 37,5—37,9°; Puls 60) Hgb. 30; Leukocyten 12320:

Polymorphk.	51,5 %
Lymphocyt.	46,0 »
Eosinoph.	0,0 »
Mastz.	0,0 »
Übergangsf.	2,5 »

Am 19. XI. 12 (Temp. 37,6—38,8°; Puls 52) Hgb. 34; Leukocyten 9530:

Polymorphk.	50,9 %
Lymphocyt.	46,6 »
Eosinoph.	0,0 »
Mastz.	0,0 »
Übergangsf.	2,5 »

Am 9. XII. 12 (Temp. 41,0—40,7°; Puls 72) Hgb. 30; Erythrocyten 2325000; Leukocyten 6500.

Am 11. XII. 12 (Temp. 40,6—40,1°; Puls 80) Hgb. 24; Erythrocyten 1706000; Leukocyten 4500:

Polymorphk.	80,0 %
Lymphocyt.	19,0 »
Eosinoph.	0,0 »
Mastz.	0,0 »
Übergangsf.	1,0 »

Am 13. XII. 12 (Temp. 39,2—39,0°; Puls 80) Hgb. 20; Leukocyten 2933:

Polymorphk.	68 0 %
Lymphocyt.	31,0 »
Eosinoph.	0,0 »
Mastz.	0,0 »
Übergangsf.	1,0 »

Am 14. XII. 12 (Temp. 39,4—38,9°; Puls 80) Hgb. 32; Erythrocyten 2400000; Leukocyten 5700:

Polymorphk.	65,0%
Lymphocyt.	33,0 »
Eosinoph.	0,3 »
Mastz.	0,0 »
Übergangsf.	2,7 »

(Im stark sauren Urin sehr viel Albumen, Zylinder.)

Am 20. XII. 12 (Temp. 39,4—40,1°; Puls 80) Hgb. 25; Erythrocyten 1830000; Leukocyten 4200:

Polymorphk.	80,0%
Lymphocyt.	20,0 »
Eosinoph.	0,0 »
Mastz.	0,0 »
Übergangsf.	0,0 »

Am 25. XII. 12 (Temp. 38,9°; Puls 100). 2 Stunden vor dem Exitus:

Hgb. 18	
Erythrocyten	1250000
Leukocyten	4930:
Polimorphk.	48,5%
Lymphocyt.	51,5 »
Eosinoph.	0,0 »
Mastz.	0,0 »
Übergangsf.	0,0 »

In den Blutausstrichen keine Spur von sekundärer Anämie, Erythrocyten alle mehr oder minder ausgesprochen hyperchrom, bedeutende Größenunterschiede. Blutplättchen absolut fehlend. Exitus trat am 25. XII. 1912 unter den Zeichen extremer Herzschwäche ein. Das kurz vorher entnommene Blut zeigte fast keine Neigung zum Gerinnen. Das Plasma hatte die charakteristische grünliche Opaleszenz, wie sie für das Serum von extrem perniziös anämischen Pferden so überaus typisch ist.

Sektionsbericht: Stark abgemagerter Kadaver, Unterhautzellgewebe weist Spuren von gelblich gefärbtem, wässerigem Fett auf. Unterhautzellgewebe der Extremitäten und des Bauches von sulzig-ödematöser Beschaffenheit. Körpermuskulatur sehr blaß. In der Bauchhöhle kein abnormer Inhalt. Magen und Darm von auffallender Blässe. Pankreas blutleer, ohne Veränderung. Magen- und Darmkanal stark gefüllt mit Futtermassen, Schleimhaut dieser Organe grauweiß, sonst ohne Besonderheiten. Milz: Gewicht 3 kg (normal 1½ kg), ihr Volumen um das Dreifache vergrößert: 70 cm Länge, 30 cm Breite, 4 cm Dicke. Die Schwellung betrifft gleichmäßig alle Teile. Die Milzkapsel glatt, von bläulicher Farbe, Pulpa weich, beinahe flüssig, schwarzrot gefärbt, Trabekel und Follikel nur angedeutet. Leber deutlich vergrößert, ihr Gewicht 10 kg (normal 5 kg), Oberfläche ohne Besonderheiten, Substanz der Leber fest, nicht erweicht, weist auf dem Querschnitt typische Marmorierung auf. Nieren auffallend vergrößert, blaß, Fettkapsel geschwunden. Auf dem Durch-

schnitt Rinden- und Marksubstanz getrübt. Übergang vom Mark zur Rinde verwaschen, deutlicher Schwund der Rindensubstanz an einzelnen Stellen. Rinde, von grauroter Farbe, weist einige Blutungen auf. In der Brusthöhle kein abnormer Inhalt. Pleurasäcke leer, Pleura grauweiß, glatt, glänzend. Hilusdrüsen stark geschwollen. Lungen stark gebläht, kollabieren nicht nach Eröffnung der Brusthöhle. Auf dem Querschnitt fließt schaumige Flüssigkeit hervor. Im Herzbeutel etwa 500 g einer rötlich gefärbten klaren Flüssigkeit. Oberfläche des Perikards ohne Besonderheiten. Herz deutlich vergrößert. Auf dem Epikard in seiner ganzen Ausdehnung flächenhaft ausgebreitete Blutungsbezirke. Herzmuskelsubstanz blaß, von mürber Beschaffenheit. Linker Ventrikel leer, im rechten dunkelrote Blutcoagula. Endokard beider Ventrikel mit ausgedehnten, streifenförmig angeordneten Blutungen besetzt.

Mikroskopisch: Leber: Die Leberbalken sind durch ein zwischengelagertes zellreiches Gewebe in der ganzen Leber auseinandergedrängt, und zwar an einzelnen Stellen derart, daß der Charakter des Organs verloren geht. Die Zellen haben in der Mehrzahl lymphocytären Charakter. Daneben sieht man Myelocyten, zahlreiche eosinophile Zellen, vereinzelte Erythroblasten. Das gleiche Bild in den Ausstrichen. Hämosiderose.

Milz: In den Schnittpräparaten hochgradige Pulpawucherung mit Verkleinerung der Follikel. Die Pulpa sehr zellreich. Die Zellen zeigen den gleichen Charakter wie jene in den Lebernestern. Ziemlich zahlreiche Eosinophile. Das gleiche Bild in den Ausstrichpräparaten. Hämosiderose.

Knochenmark: Reich an Normoblasten, Myelocyten, vor allem größeren lymphocytenähnlichen Zellen (Lymphoidzellen). Im wesentlichen ein lymphocytäres oder myeloblastisches Mark.

Nieren: Ausgedehnte parenchymatöse Degeneration.

Es ist demnach auch bei Versuchspferd Nr. 9 gelungen, durch Injektion von Gastrus- bzw. von Östrusextrakt künstlich eine unaufhaltsam zum Tode führende, mit hohen Fiebertemperaturen verlaufende Anämie zu erzeugen. Die Erkrankung verlief in allen ihren Einzelheiten so charakteristisch, daß die Analogie mit der perniziösen Anämie der Pferde eine vollständige ist. Vor allem die Temperaturkurve ist ganz die eines perniziös anämischen Pferdes. Das sonstige klinische Verhalten, der Puls, die zum Schlusse immer bedrohlicher werdende Herzschwäche, die bis zum Ende relativ gut erhaltene Freßlust, die terminale Lähmung der hinteren Extremitäten, dann vor allem das sichere Vorwärtsschreiten der Anämie bis zu den niedrigsten Werten mit allen ihren charakteristischen Einzelheiten: Alles in allem das gleiche Bild wie bei der in natura vorkommenden perniziösen Anämie der Pferde.

Die Anämie, die sich bei Versuchspferd Nr. 9 im Anschluß an die zahlreichen Injektionen von Gastrusextrakten, vor allem aber an die Injektion vom 29. X. 12 entwickelt hat, ist so hochgradig, wie wir sie nur bei wenigen perniziös-anämischen Pferden beobachtet

haben: Hgb. 18; Erythrocyten 1250000. Es liegt in dem Verhältnis dieser beiden Zahlen ausgedrückt, zumal mit dem Blutstatus vor der Injektion am 29. X. 12 verglichen: Hgb. 50; Erythrocyten 6530000, daß der Färbeindex größer wie 1 ist. An anderer Stelle (2) haben wir für den Färbeindex des normalen Pferdeblutes das Zahlenverhältnis: Hgb. 60; Erythrocyten 8000000 aufgestellt. Es wäre demnach bei dem Versuchspferd Nr. 9 am Tage des Exitus das Verhältnis Hgb : Erythrocyten nicht 3 : 4, sondern 3 : 2! Es muß speziell auf die Erhöhung des Färbeindex, die so typisch für die perniziöse Anämie der Pferde ist, der größte Wert gelegt werden. Ebenso wichtig ist auch die erzielte Leukopenie, das erreichte Minimum: 2933 Leukocyten pro Kubikzentimeter (am 13. XII. 12), ferner die Lymphocytose: bis 51,5% Lymphocyten (am 25. XII. 12) und der zunächst am Tage nach der Injektion sich einstellende, später dauernd bleibende Eosinophilenschwund. Es sei vor allem deswegen gerade auf diese Einzelheiten hingewiesen, als es bis jetzt noch nicht einwandfrei gelungen war, bei Versuchstieren ein echtes perniziös-anämisches Blutbild einschließlich Leukopenie, Lymphocytose und Eosinophilenschwund experimentell zu erzeugen.

Der pathologisch-anatomische Befund, vor allem das hämato-histologische Verhalten der Organe bei Versuchspferd Nr. 9 macht die Analogie mit der perniziösen Anämie der Pferde zu einer vollständigen. Die Übereinstimmung in den Befunden hier wie dort ist so groß, die Ausbildung der so überaus typischen myeloiden Umwandlung in Milz und Leber, das Verhalten des Knochenmarks so bezeichnend, daß irgendwelche Unterschiede im Bilde der in natura vorkommenden perniziösen Anämie der Pferde gegenüber der von uns künstlich durch Gastrus- wie Östrus-Extraktinjektionen erzeugten nicht zu finden sind.

Fassen wir die Resultate unserer Versuchspferde Nr. 5, Nr. 17 und Nr. 9 zusammen, so läßt sich sagen: Es ist in allen drei Fällen gelungen, beim Pferde durch Gastrus- bzw. Östrusextrakte eine fieberhafte, in zwei Fällen zum Tode führende Anämie hervorzurufen, die sich in ihrem klinischen, hämatologischen, pathologisch-anatomischen, speziell histologischen Verhalten, in allen Einzelheiten genau wie die perniziöse Anämie der Pferde verhält.

Der Schluß, daß es sich um die gleiche Krankheit handelt, wäre gegeben, wenn nicht noch ein wichtiger Einwand bestände:

Die Übertragbarkeit.

Die perniziöse Anämie der Pferde läßt sich, wie Carré und Vallée zuerst in umfangreichen Versuchen ermittelt haben, durch Blut, Serum und Urin auf gesunde Pferde übertragen. Die genannten Forscher haben von diesen künstlich infizierten Tieren aus abermals durch Übertragung mittels deren Serum weitere Pferde krank gemacht. Sie haben hieraus den Schluß gezogen, daß ein Mikroorganismus, der zwar ultramikroskopisch, d. h. filtrierbar und sonst nicht nachweisbar ist, die perniziöse Anämie der Pferde verursacht.

So logisch und bindend dieser Schluß auch a priori ist, so entstanden uns doch Bedenken auf Grund folgender Überlegungen: Die Analogie der obigen, experimentell mittels Gastrusextrakten erzeugten Erkrankungen mit der perniziösen Anämie der Pferde ist in jeder Beziehung so augenscheinlich, daß ebensogut eine Identität bestehen könnte. Alle klinischen Beobachtungen, Infektionsmodus usw., erklären sich eindeutig mit der Verbreitung und Erzeugung der Krankheit durch die Gastruslarve bzw. Östrusfliege. Es ist außer dem von uns in den Gastruslarven aufgefundenen Östrin kein Stoff bekannt, der beim Pferde oder bei einem sonstigen Versuchstier eine wie die oben beschriebene, unter fieberhaftem Verlauf zum Tode führende Anämie mit allen Merkmalen des perniziös-anämischen Blutbildes und unter Ausbildung der hochgradigsten myeloiden Umwandlung in Leber und Milz usw. hervorriefe. Schon aus letzterem Grunde war die Annahme, daß es sich hier um einen beiläufigen, nebensächlichen Befund handele, nichts weniger wie wahrscheinlich, die Vermutung, daß in natura ein tatsächlicher kausaler Zusammenhang bestehe, nahezu Gewißheit.

Ohne zunächst an eine andere Erklärung für die Übertragbarkeit zu denken, suchten wir festzustellen, ob sich auch die mittels Gastrus- bzw. Östrusextrakten künstlich erzeugte Anämie durch Serum auf gesunde Pferde übertragen läßt.

Es werden von Versuchspferd Nr. 9 am 2. XI. 12 (cf. S. 178) durch Aderlaß aus der Vena jugularis 2 l Blut steril gewonnen. Versuchspferd Nr. 9 war an diesem Tage im Anschluß an die Östrusinjektion am 29. X. 12 zwar sichtlich erkrankt, eine stärkere Anämie aber noch nicht zur Ausbildung gelangt. Das Blut wurde im Eisschrank gehalten, das aus ihm gewonnene Serum in sterile Gefäße

abgefüllt und diese im Eisschrank aufbewahrt. Zur Übertragung diente:

Versuchspferd Nr. 31.

16 jähriger Wallach, Rappe, gesund. Am 3. XI. 12 erhielt das Tier intravenös 250 ccm von oben genanntem Serum von Versuchspferd Nr. 9. Der Status des Tieres kurz vor der Injektion war: Gewicht 460 kg; Temp. 37,7°; Puls 36; Resp. 12; Hgb. 51; Erythrocyten 7 235 000; Leukocyten 7950:

Polymorphk.	60,0 %
Lymphoc.	30,0 »
Eosinoph.	8,5 »
Mastz.	0,0 »
Übergangsf.	1,5 »

Urin Albumen —, Reaktion alkalisch.

Unmittelbar nach der Injektion stieg die Temperatur auf 38,5°, der Puls vorübergehend auf 40.

Vom 4. XI. 12 bis 7. XI. 12 keinerlei Änderungen im Status wahrzunehmen.

Am 8. XI. 12 Temp. 38,2°; Puls 42.

Am 9. XI. 12 Temp. 38,5°; Puls 40.

Am 12. XI. 12. Temp. 38,8°; Puls 42: erste Fiebersteigerung!

Hgb. 40.	Polymorphk.	63,5 %
	Lymphoc.	30,0 »
	Eosinoph.	4,0 »
	Mastz.	0,0 »
	Übergangsf.	2,5 »

Am 13. XI. 12 Temp. 38,5°; Puls 36.

Am 14. XI. 12 Temp. 39,8°; Puls 52.

Am 15. XI. 12 Temp. 39,2°; Puls 42.

Am 16. XI. 12 Temp. 40°; Puls 60; Hgb. 36; Gewicht 457 kg; Urin sauer, Albumen ±.

Am 17. XI. 12 Temp. 39,1°; Puls 44.

Am 18. XI. 12 Temp. 39,1°; Puls 44.

Vom 19. XI. 12 ab bis 25. XI. 12 schwankt die Temperatur wieder in normalen Grenzen. Der Puls bleibt 40. Das Tier wird am 25. XI. 12 einem Landwirt zu leichter Arbeit überlassen. Nach den Angaben desselben war es anfangs gut zu gebrauchen, zeigte aber von vornherein leichte Ermüdbarkeit bei der Arbeit. Das Tier wurde dann immer schlaffer, magerte sichtlich ab und verendete am 21. XII. 12.

Sektionsbericht: Der Kadaver in abgemagertem Zustand. Unterbauchgegend stark geschwollen. Unterhautzellgewebe in einem sulzig-ödematösen Zustand. Muskulatur blaß. In der Bauchhöhle einige Liter trüber Flüssigkeit. Peritoneum an einzelnen Stellen gerötet. Magen und Darm auffallend blaß. Keine subserösen Blutungen. Mesenterialdrüsen etwas geschwollen. Milz 3½ kg Gewicht, in toto geschwollen. Pulpa erweicht, dunkelrot. Leber 7 kg Gewicht, vergrößert. Lebersubstanz erweicht, gelblich verfärbt, marmorierte Zeichnung. Nieren: vergrößert,

schlaff. Kapsel ohne Fett. Rinde und Marksubstanz getrübt. Herz: etwas vergrößert, Herzmuskel mürbe, blaß. Lungen ohne Besonderheiten. Knochenmark: die Femurdiaphyse fast in der ganzen Ausdehnung von einer schwärzlichen, geleeartigen Masse angefüllt.

Mikroskopisch: Leber: ausgesprochene Degeneration der Leberzellen. Mitten zwischen den Leberbalken zahlreiche myeloide Zellen eingelagert (Lymphoidzellen, vereinzelte Myelocyten, keine Eosinophile). Hämosiderose.

Milz: Pulpa stark gewuchert, Follikel klein, an einzelnen Stellen fast ganz geschwunden. Pulpa aus größeren Lymphoidzellen, daneben kleinen Lymphocyten zusammengesetzt.

Knochenmark: Viele jugendliche Myelocyten. Vor allem zahlreiche Lymphoidzellen. Myeloblastisches Mark.

Nieren: Starke parenchymatöse Degeneration.

Der Ausgang dieses Versuches war überraschend. Das Tier verendete 5 Tage früher als dasjenige, mit dessen Blut es krank gemacht worden war: Versuchspferd Nr. 9, dessen Serum benutzt worden war, ist erst am 25. XII. 12 verendet (vgl. S. 178). Der klinische Verlauf entspricht genau demjenigen, der sich nach Übertragung von natürlich perniziös-anämischen Pferden einstellt: Nach 9 Tagen einer als »Inkubation« zu bezeichnenden reaktionslosen Periode tritt die erste Fiebersteigerung auf, die zunächst 7 Tage andauert. Temp. 40° wird am 16. XI. 12 erreicht. Das Hämoglobin sinkt von 51 auf 36. Im Blutbefund fällt außerdem das Zurückgehen der Eosinophilen von 8,5 % auf 4 % auf. Die Temperatur kehrt am 19. XI. 12 wieder auf normale Werte zurück. Der Puls bleibt 40, Hgb. bleibt 36. Der Tod des Pferdes erfolgte 48 Tage nach der Seruminjektion, während das Versuchspferd Nr. 9, von dem dies Serum stammte, 58 Tage nach der Östrus-Extraktinjektion verendete. Der Sektionsbefund ließ es außer jedem Zweifel, daß das Tier an »perniziöser Anämie« zugrunde gegangen war. Die myeloide Umwandlung in Leber und Milz war in diesem Falle sogar besonders ausgedehnt.

Es ist also gelungen, mit dem Blute eines durch Gastrus- bzw. Östrusextrakte künstlich »perniziös-anämisch« gemachten Pferdes bei einem gesunden Pferde eine in gleicher Weise unter fieberhaftem Verlauf zum Tode führende »perniziöse Anämie« zu erzeugen.

Es wurde dieser Versuch wiederholt: mit anderem Serum und mit einem anderen Versuchspferde.

Am 11. XII. 12 wurde bei Versuchspferd Nr. 9, das durch Gastrus- bzw. Östrusextrakt künstlich »perniziös-anämisch« gemacht worden war, ein Aderlaß von 2 l Blut vorgenommen (vgl. S. 178). Von dem

dabei gewonnenen Serum wurden 200 ccm zur intravenösen Injektion auf ein gesundes Pferd, Versuchspferd Nr. 35, verwendet.

Versuchspferd Nr. 35.

23 jähriger, brauner Wallach, gesund (vgl. Kurve 9 und 9a). Status vor der Injektion: Gewicht 378 kg; Temp. 36,6°; Puls 36; Resp. 12; Urin ohne Besonderheiten.

Hgb. 60; Erythrocyten 7 530 000; Leukocyten 8930:

Polymorphk.	82,0%
Lymphoc.	16,0 »
Eosinoph.	1,3 »
Mastz.	0,7 »
Übergangsf.	0,0 »

Am 12. XII. 12 intravenöse Injektion der oben genannten 200 ccm Serum vom Versuchspferde Nr. 9.

Am 13. XII. 12 (Temp. 36,8—37,5°; Puls 36) Hgb. 52; Erythrocyten 5 520 000.

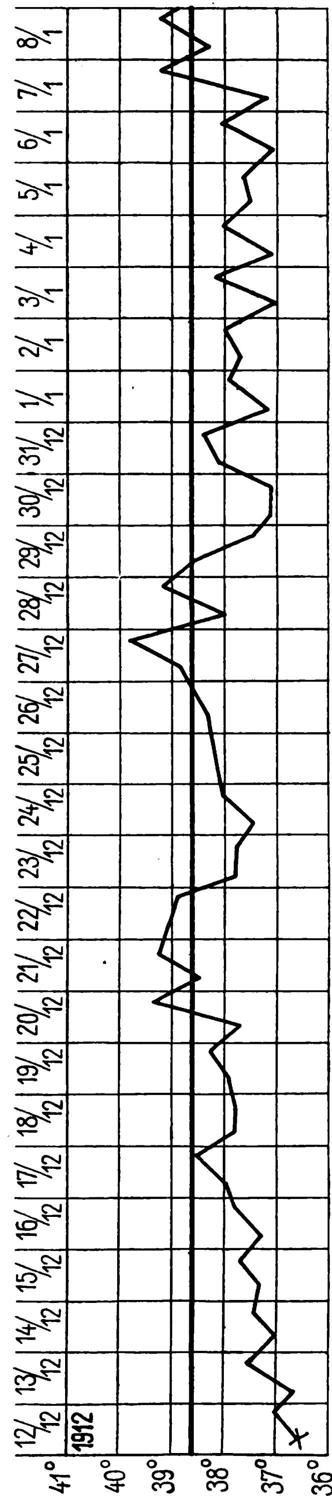
Polymorphk.	75,0%
Lymphoc.	22,0 »
Eosinoph.	3,0 »
Mastz.	0,0 »
Übergangsf.	0,0 »

Am 14. XII. 12 (Temp. 37,0—37,4°; Puls 36) Hgb. 52:

Polymorphk.	78,0%
Lymphoc.	19,5 »
Eosinoph.	2,5 »
Mastz.	0,0 »
Übergangsf.	0,0 »

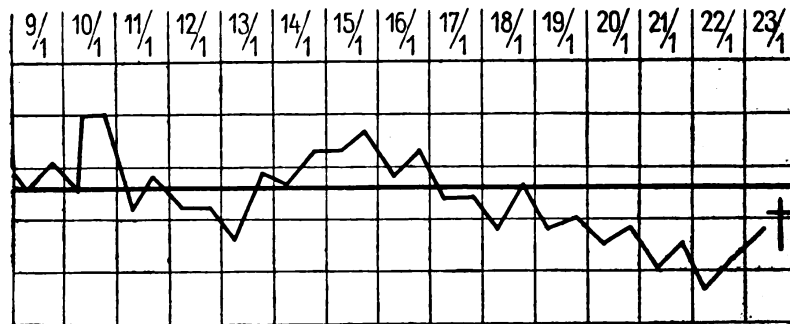
Am 17. XII. 12 (Temp. 38,0—38,5°; Puls 36) Hgb. 45; Erythrocyten 4 235 000:

Polymorphk.	77,0%
Lymphoc.	19,0 »
Eosinoph.	3,0 »
Mastz.	1,0 »
Übergangsf.	0,0 »



Kurve 9.

Am 20. XII. 12 (Temp. 37,8—39,3°; Puls 46): Erste Fiebersteigerung, Hgb. 45. Das Fieber dauert bis zum 22. XII. 12. In dieser Zeit Gewichtsabnahme auf 371 kg.



Kurve 9a.

Am 27. XII. 12 erneutes Fieber: Temp. 39,8°; Puls 52. Urin deutlich sauer.

Am 28. XII. 12 (Temp. 38,0—39,1°; Puls 42) Hgb. 48:

Polymorphk.	76,0 %
Lymphoc.	24,0 »
Eosinoph.	0,0 » !
Mastz.	0,0 »
Übergangsf.	0,0 »

Am 31. XII. 12 (Temp. 38,1—38,5°; Puls 40) Hgb. 42; Erythrocyten 3250000; Leukocyten 8800. Weitere Gewichtsabnahme auf 357 kg. Die Temperatur bleibt normal bis 7. I. 13.

Am 4. I. 13 (Temp. 37,1—38,0°; Puls 40) Hgb. 45; Erythrocyten 4332000:

Polymorphk.	60,5 %
Lymphoc.	37,0 »
Eosinoph.	2,5 »
Mastz.	0,0 »
Übergangsf.	0,0 »

Am 7. I. 13 (Temp. 37,2—39,2°; Puls 42) Hgb. 45; Erythrocyten 4720000; Gewicht 367 kg; Leukocyten 10500:

Polymorphk.	78,5 %
Lymphoc.	20,5 »
Eosinoph.	1,0 »
Mastz.	0,0 »
Übergangsf.	0,0 «

Am 8. I. 13 (Temp. 38,3—39,3°; Puls 42) Hgb. 45.

Am 10. I. 13 (Temp. 38,6—40,0°; Puls 52) Hgb. 42; Erythrocyten 3644000; Leukocyten 14200:

Polymorphk.	86,5 %
Lymphoc.	13,5 »
Eosinoph.	0,0 »
Mastz.	0,0 »
Übergangsf.	0,0 »

Am 13. I. 13 (Temp. 37,5—38,9°; Puls 48) Hgb. 40; Erythrocyten 3112000; Leukocyten 9900:

Polymorphk.	73,6 %
Lymphoc.	21,4 »
Eosinoph.	4,6 »
Mastz.	0,4 »
Übergangsf.	0,0 »

In den folgenden Tagen verschlimmerte sich das Befinden des Tieres bedeutend; eine neue, mehrtägige Fieberperiode schwächte das Tier sehr, der Puls stieg auf die Höhe von 52—60 und ging nicht mehr unter 52 herab.

Am 19. I. 13 konnte sich das Pferd infolge einer Lähmung der hinteren Extremitäten nicht erheben.

Am 21. I. 13: Im Urin Albumen, Zylinder, Reaktion sauer.

Am 22. I. 13 wurde das Tier getötet, bei dieser Gelegenheit 3 l Blut steril gewonnen. Gewicht am Tage vor der Lähmung nur noch 340 kg!

Blutstatus am Tage der Tötung: Hgb. 40; Erythrocyten 3020000; Leukocyten 9300:

Polymorphk.	47,5 %
Lymphoc.	40,0 »
Eosinoph.	2,5 »
Mastz.	0,0 »
Übergangsf.	0,0 »

Sektionsbericht: Deutlich abgemagerter Kadaver, Unterhautzellgewebe von sulziger Beschaffenheit. Fettgewebe nur an einzelnen Stellen noch erhalten. In der Bauchhöhle kein abnormer Inhalt. Magen und Darm blaß, sonst ohne Besonderheiten. Milz ums Doppelte vergrößert, Gewicht 3 kg, Ränder stark geschwollen, Kapsel von punktförmigen Blutungen besetzt. Pulpa schwarzrot, erweicht. Leber ebenfalls vergrößert, 7 kg Gewicht, Substanz mürbe, Marmorierung auf dem Querschnitt deutlich. Nieren vergrößert, Fettkapsel ganz geschwunden, Substanz trübe, Grenzen verwaschen, in der Rindenschicht einzelne Blutungen. Lungen ohne Besonderheiten. Im Herzbeutel keine abnorme Flüssigkeit. Herzmuskel blaß, auf dem Endokard einzelne Blutungen. Knochenmark des Femur: In eine dunkelrote weiche Masse umgewandelt.

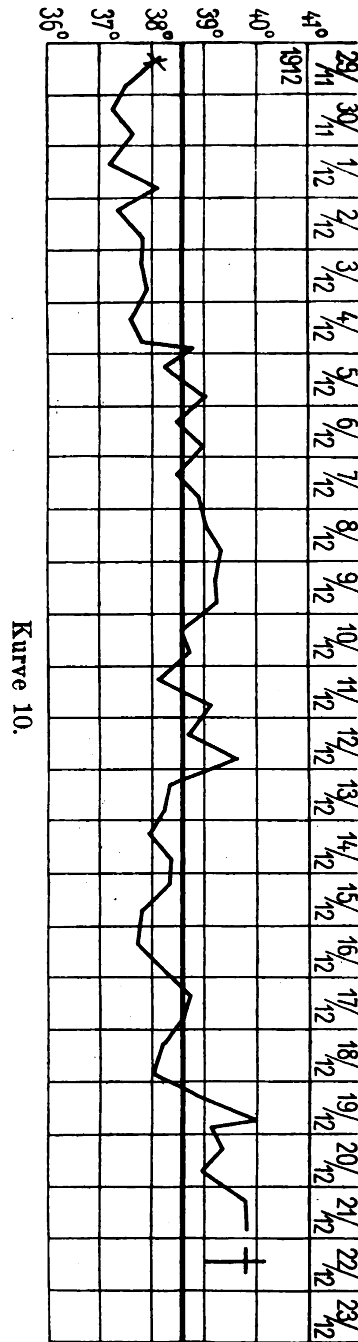
Mikroskopisch: Leber: Die einzelnen Bälkchen durch ein zellreiches Gewebe getrennt. Diese Zellen tragen den Charakter von Lymphocyten und Lymphoidzellen. Zahlreiche Myelocyten. Viele eosinophile Granulationen. Hämosiderose.

Milz: Mächtige Pulpawucherung, Lymphoidzellen, Myelocyten, eosinophile Granulationen. Follikel klein.

Knochenmark: Sehr zellreiches, vor allem aus ungranulierten Zellen bestehendes Mark. Reichlich Eosinophile.

Nieren: Weitgehende Parenchymdegenerationen.

Dieser Übertragungsversuch von künstlich »perniziös-anämisch« gemachtem Pferde ist ebenso charakteristisch verlaufen wie der erste, Versuchspferd Nr. 31. Das mit dem Serum injizierte Tier ist von einer fieberhaften Anämie befallen worden. Die Inkubationszeit dauerte in diesem Fall 8 Tage. Die Temperaturkurve ist die der perniziösen Anämie der Pferde (vgl. Kurve 10, Übertragung einer natürlichen perniziösen Anämie, Versuchspferd Nr. 33). Verhalten des Pulses, des Gewichtes und des Urins sind ebenfalls typisch. Ausgesprochene Anämie tritt auf. Das Hämoglobin sinkt von 60 auf 40, die Erythrocyten fallen von 7530000 auf 3112000. Die eosinophilen Zellen verschwinden mehrmals völlig aus dem Blute. Eine Lymphocytose von 40% stellt sich ein. Der Sektionsbefund, vor allem das histologische Verhalten von Leber, Milz und Knochenmark, bietet in allen Einzelheiten das gleiche Bild, wie es bei der perniziösen Anämie der Pferde zur Ausbildung kommt. Durch die Tötung des Tieres war die exakte Bestimmung der Krankheitsdauer unmöglich. Das Tier stand aber sichtlich nur wenige Tage vor dem Tode. Die seit der Zeit der Injektion verstrichene Krankheitsdauer betrug 43 Tage.



Kurve 10.

Es ist demnach in zwei Fällen gelungen, mit dem Blute eines experimentell durch Gastrus- bzw. Östrusextrakt »perniziös-anämisch« gemachten Pferdes bei gesunden Pferden das gleiche Krankheitsbild der fieberhaften Anämie hervorzurufen.

An dieser Stelle sei hervorgehoben, daß in beiden Fällen Proben des zur Übertragung verwendeten Serums erstens bakteriologisch untersucht, zweitens einem Kaninchen (intravenös

20 ccm) injiziert wurden. Das Serum erwies sich als völlig keimfrei [1]). Die Kaninchen blieben ohne irgendwelche Reaktion (Temp.- und Hgb.-Messungen!). Die Serumwirkung war demnach spezifisch für das Pferd toxisch.

Es soll hier ein weiterer Versuch kurz angeführt werden, der beweist, daß auch die Übertragung mit Blut eines durch Übertragung krank gemachten Pferdes gelingt.

Versuchspferd Nr. 9

war durch Gastrus- bzw. Östrusextrakt »perniziös-anämisch« gemacht. Mit dem von ihm gewonnenen Serum wurde Versuchspferd Nr. 35 krank gemacht. Das von diesem Tiere anläßlich seiner Tötung gewonnene Blutserum wurde z. T. abermals auf ein gesundes Pferd übertragen:

Versuchspferd Nr. 39,

17jährige, braune Stute, gesund, erhält am 25. I. 13 intravenös 300 ccm von dem genannten Serum. Status vor der Injektion: Temp. 38,3°; Puls 36; Gewicht 434 kg; Hgb. 51; Erythrocyten 7120000; Leukocyten 9000:

Polymorphk.	70,0%
Lymphoc.	25,5 »
Eosinoph.	4,0 »
Mastz.	0,5 »
Übergangsf.	0,0 »

Am 29. I. 13: Puls dauernd 48!

Am 4. II. 13: Puls dauernd 40—48; Hgb. 45; Erythrocyten 6325000.

Am 9. II. 13: Temp. 38,9°; Puls 48: erste Temperatursteigerung! Urin leicht sauer, Gewicht 426 kg.

In den folgenden Tagen ist das Tier auffallend apathisch, zeigt verminderte Freßlust, macht im ganzen einen schwerkranken Eindruck. Der Puls beginnt sehr unregelmäßig zu werden, er setzt nach jedem 3.—4. Puls aus. Dabei treten neue Fiebersteigerungen auf:

Am 15. II. 13: Temp. 38,8°; Puls 40 (aussetzend).

Am 18. II. 13: Temp. 38,9°; Puls 42 (irregularis); Hgb. 35; Erythrocyten 3025000; Leukocyten 6700:

Polymorphk.	73,5%
Lymphoc.	20,5 »
Eosinoph.	2,5 »
Mastz.	2,5 »
Übergangsf.	0,5 »
Myeloc.	0,5 »

1) Für die gütige oftmalige bakteriologische Untersuchung eingesandter Serumproben danken wir auch an dieser Stelle Herrn Dr. Zingle, Leiter der tierärztlichen Untersuchungsanstalt in Straßburg bestens.

Am 20. II. 13: Temp. 39,3°; Puls 48. Pferd sehr apathisch, matt.

Am 22. II. 13: Temp. 38,9°; Puls 42 (sehr unregelmäßig).

In diesem Zustand blieb das Tier längere Zeit, öfters auftretende Fiebersteigerungen, dauernde Pulsunregelmäßigkeiten. Sehr bald stellte sich Polyurie ein. Der Urin enthielt Albumen. Vom 20. III. 13—22. III. 13 hatte das Tier starke Diarrhöe. Das Blutbild zeigte vom 15. III. 13 ab die Tendenz zur Besserung. Das Hämoglobin stieg wieder bis zu 42. Die Lymphocyten hingegen zeigten langsame Vermehrung, die Eosinophilen Verminderung.

Am 5. IV. 13: Temp. 39,1°; Puls 60! Leukocyten 8200:

Polymorphk.	61,5 %
Lymphoc.	37,0 »
Eosinoph.	1,5 »
Mastz.	0,0 »
Übergangsf.	0,0 »

Vom 8. IV. 13 ab nahmen die Temperatursteigerungen bedeutend zu, vor allem wurde der Puls immer schneller, dabei sehr unregelmäßig, sehr oft 60 pro Minute.

Am 13. IV. 13 war der Status folgender: Gewicht 410 kg (am 1. IV. 13: 456 kg!); Temp. 38,9°; Puls 52; Resp. 12; Hgb. 45; Erythrocyten 4620000; Leukocyten 10200:

Polymorphk.	62,0 %
Lymphoc.	37,5 »
Eosinoph.	0,5 »
Mastz.	0,0 »
Übergangsf.	0,0 »

Im Urin Albumen ±, Reaktion schwach sauer.

Das Tier wurde, da der Versuch eindeutig ausgefallen war, an diesem Tage getötet.

Sektionsbericht: Mäßig gut genährter Kadaver. Im Unterhautzellgewebe der Bauchseite blutige sulzige Infiltrationen. In der Bauchhöhle kein abnormer Inhalt. Magen-Darmschleimhaut blaß, sonst ohne Besonderheiten. Milz deutlich geschwollen, vor allem die Ränder. Ihre Oberfläche mit zahlreichen Blutungsflecken besetzt. Pulpa weich, an den geschwollenen Rändern schwarz, breiig. Leber ebenfalls vergrößert, Substanz mürbe, gelblich verfärbt, vor allem in den unteren Partien deutlich marmorierte Zeichnung. Nieren vergrößert, blaß, Substanz getrübt. In der Rinde vereinzelte Blutungen. Lunge ohne Besonderheiten. Herzmuskel blaß, mürbe. Auf dem Endokard vereinzelte Blutungen. Knochenmark in der Femurdiaphyse zu einer schwarzroten weichen Masse umgewandelt.

Mikroskopisch: Leber: Die einzelnen Leberbalken durch ein zellreiches Gewebe auseinandergedrängt. Die Zellen haben in der Mehrzahl lymphocytären Charakter. Viele Eosinophile.

Milz: Hochgradige Pulpawucherung. Follikelschwund. Auch hier sehr viele eosinophile Zellen.

Knochenmark: In hochgradigster Regeneration begriffen; myeloblastisches Mark.

Der Ausgang dieses Versuches ist besonders wichtig, zeigt er doch, daß auch eine Übertragung mit Blut eines durch Übertragung »perniziös-anämisch« gemachten Pferdes möglich ist, auch im Falle, wo die »perniziöse Anämie« des Ausgangspferdes künstlich mit Gastrus- bzw. Östrusextrakt erzeugt worden ist. Auch in diesem Falle war der Verlauf der Erkrankung durchaus charakteristisch. Die Inkubation betrug diesmal, wenigstens in bezug auf die erste Fiebersteigerung, 16 Tage. Bereits vom 5. Tage ab stellte sich Pulsbeschleunigung und vom 11. Tage ab Anämie ein. Die Anämie erreichte: Hgb. 35; Erythrocyten 3025000. Das Leukocytenminimum war 6700. Die Lymphocytose erreichte 37,5%. Das Eosinophilenminimum war 0,5%.

Die Erkrankung zeigte in diesem Falle ausgesprochen chronischen Verlauf, in allen klinischen Einzelheiten vollkommene Übereinstimmung mit dem in natura zu beobachtenden Verlauf der chronischen Form der perniziösen Anämie der Pferde. Auch der Sektionsbefund, vor allem das histologische Verhalten, die myeloide Umwandlung, bot wieder das gleiche typische Bild, wie es der perniziösen Anämie der Pferde eigen ist. Auch das in diesem Falle zur Injektion verwendete Serum erwies sich keimfrei und für Kaninchen unwirksam.

Wir verfügen nur über diese drei Übertragungsversuche mit Blut vom künstlich »perniziös-anämischen« Pferde. Sie sind so einwandfrei und eindeutig, daß weitere Versuche zur Beweisführung unnötig erschienen.

Durch den Nachweis, daß auch die künstlich mittels Gastrus- bzw. Östrusextrakten erzeugte fieberhafte, zum Tode führende Anämie der Pferde auf gesunde Pferde durch Serum übertragbar ist, und daß das durch die Übertragung entstandene Krankheitsbild mit dem ursprünglichen vollkommen identisch ist, fällt der oben (vgl. S. 183) gestellte Einwand, und wir kommen auf Grund unserer Versuche zu folgendem Resultat:

Durch Injektion einer in den Gastruslarven und Östrusfliegen enthaltenen, spezifisch für das Pferd toxischen Substanz, der wir den Namen Östrin gegeben haben, gelingt es, beim Pferde eine schwere Anämie zu erzeugen, die unter fieberhaftem Verlauf, klinisch das Bild einer Infektionskrankheit bietend, zum Tode führt. Es läßt sich diese künstlich erzeugte Krankheit durch Blut auf gesunde Pferde, nicht dagegen auf andere Tiere, übertragen. Der

Charakter der Krankheit bleibt dabei der gleiche. Auch die durch Übertragung hervorgerufene Krankheit führt zum Tode. Auf Grund der Tatsache, daß sich diese durch Gastrus- bzw. Östrusextrakte erzeugte Krankheit der Pferde in allen Einzelheiten, und zwar im klinischen, hämatologischen, pathologisch-anatomischen, speziell histologischen Verhalten genau wie die perniziöse Anämie der Pferde verhält, auf Grund der Tatsache, daß sich auch diese künstlich erzeugte Krankheit mittels Blut auf gesunde Pferde und von diesen ebenfalls weiter übertragen läßt, auf Grund der weiteren Tatsache, daß sich in allen Fällen von perniziöser Anämie der Pferde Gastruslarven auf der Magenwand haftend finden, ist folgender Schluß zwingend:

Die perniziöse Anämie der Pferde wird nicht durch einen ultravisiblen Mikroorganismus, sondern durch eine von der Gastruslarve, speziell von Gastrus haemorrhoidalis abgesonderte, spezifisch ausschließlich für das Pferd toxische Substanz, das Östrin, erzeugt. Daß diese durch eine chemische Substanz hervorgerufene, klinisch den Eindruck einer Infektionskrankheit machende perniziöse Anämie auf gesunde Pferde übertragbar ist, gibt Anlaß zur Aufstellung einer neuen Erklärung für diese Art der Übertragbarkeit.

Ehe hierauf eingegangen wird, soll die Möglichkeit, ob nicht vielleicht Mikroorganismen in den Gastruslarven die perniziöse Anämie der Pferde hervorrufen, nochmals erörtert werden. Einerseits wurde nämlich in den obigen Versuchen zwar nachgewiesen, daß in den Gastruslarven ein hitzebeständiges, tierisches Gift enthalten ist, dem die Eigenschaft zukommt, beim Pferde, und zwar ausschließlich bei diesem, je nach der injizierten Dosis, akute Vergiftung unter dem Bilde der schwersten Hämorrhagien oder vorübergehende Fiebertemperatur, Gewichts- und Hämoglobinabnahme, Zittern usw. hervorzurufen. Andererseits wurden die obigen drei künstlich erzeugten perniziösen Anämien im wesentlichen mit nicht erhitzten Extrakten erzeugt. Es ließe sich der Einwand erheben, daß hierbei, da die Extrakte nicht erhitzt wurden, doch Mikroorganismen eine Rolle gespielt haben könnten. Demgegenüber sei folgendes bemerkt:

1. Die Einzelwirkung des erhitzten und sonstwie chemischen und physikalischen Einflüssen ausgesetzten Extraktes (vgl. oben S. 165 u. f.) ist die gleiche typische wie die des nicht erhitzten: hochgradige

motorische Erregung, Fieber, Hämoglobinabnahme usw., ferner: Auftreten spontaner Fiebertemperaturen in den folgenden Tagen.

2. Wären pathogene Mikroorganismen in den Gastruslarven die Ursache der perniziösen Anämie, so wäre der Wirkungsmechanismus ein anderer: im Anschluß an die einmalige Injektion eines Extraktes würde sich nach Ablauf einer Inkubationszeit die perniziöse Anämie der Pferde entwickeln. Die Extrakte wirken jedoch stets in direktem Anschluß an die Injektion im Sinne einer Giftwirkung, und erst bei oftmaliger Verabreichung entwickelt sich allmählich das Krankheitsbild, das als perniziöse Anämie identifiziert werden muß.

3. Die noch nicht abgeschlossenen Versuche bezüglich der chemischen Zusammensetzung des Östrins lassen schon jetzt mit Bestimmtheit sagen, daß es auch mit dem nahezu isolierten Gifte gelingt, die Krankheit zu erzeugen. Näheres hierüber wird später berichtet.

Wir glauben hiermit die Möglichkeit, daß neben dem Östrin noch pathogene Mikroorganismen in den Gastruslarven eine Rolle spielen, als ausgeschlossen erachten zu dürfen.

Eine weitere Frage bezüglich der Pathogenese der perniziösen Anämie der Pferde, die auf Grund des bis jetzt gesammelten Tatsachenmaterials noch nicht restlos beantwortet werden kann, ist die: warum erkrankt nur ein Teil der Pferde, die Gastruslarven beherbergen, an der perniziösen Anämie? Es wird dieser Punkt ausführlich in einer Abhandlung über Klinik und Therapie der perniziösen Anämie der Pferde an veterinär-medizinischer Stelle abgehandelt werden. Hier nur kurz folgendes:

Das Problem, das in dieser Frage liegt, ist ein allgemeines und betrifft nicht nur die Gastruslarven, sondern in der gleichen Weise in der Pathologie des Menschen den Bothriocephalus und andere Parasiten, vor allem aber auch fast sämtliche Arten von pathogenen Mikroorganismen: Diphteriebazillen, Streptokokken, Meningokokken usw. (vgl. P. Th. Müller (25), Vorlesungen über Infektion und Immunität S. 1 u. f.). Warum letztere bei völlig gesunden Menschen gefunden werden, ist ein bis heute ungelöstes Problem. Der individuell verschiedenen Disposition der Parasitenwirte kommt auch bei der perniziösen Anämie der Pferde sicher eine gewisse Bedeutung zu; wir haben wiederholt beobachtet, daß verschiedene Pferde der gleichen Extraktlösung gegenüber ganz verschieden reagierten. Andererseits glauben wir aber schon jetzt darin das entscheidende Moment sehen zu dürfen, daß einer bestimmten Art von Gastruslarven, nämlich Gastrophilus haemorrhoidalis, im Vergleich zu den landläufig vor-

kommenden Gastrusarten eine ums Vielfache gesteigerte toxische Wirkung eigen ist. Wir haben gerade diese Unterart fast regelmäßig bei den an perniziöser Anämie verendeten Pferden neben Gastrophilus equi und seltener nasalis angetroffen! Unter mehreren tausend Larven, die wir uns aus fast allen Teilen Deutschlands zusenden ließen, haben wir diese Unterart, Gastrophilus haemorrhoidalis, nur ganz selten feststellen können. Genauere Statistiken sind nötig, um diese Frage endgültig zu entscheiden.

Um die oben experimentell begründete Beweisführung der Pathogenese der perniziösen Anämie der Pferde zu vervollständigen, sei hier nur kurz angeführt, daß auch manche klinische Beobachtungen über den Modus der natürlichen Infektion, der bisher völlig unklar gewesen ist (vgl. S. 152 u. f.), jetzt verständlich werden:

1. Die Krankheit tritt vornehmlich in den Monaten Mai bis Oktober in ihrer akuten Form auf. Es ist dies die Zeit, in der die Östrusfliegen (Pferdebremsen) fliegen und ihre Eier auf die Pferde ablegen.

2. Die Krankheit ist in bezug auf ihre Häufigkeit von Jahr zu Jahr wechselnd. Auch die Östriden weisen analoge, offenbar von den Witterungsverhältnissen abhängige Schwankungen im Vorkommen auf (vgl. »Maikäferjahre«),

3. Immer werden Pferde aus Stallungen, in denen noch kein Fall von perniziöser Anämie vorgekommen ist, im Anschluß an den Weidegang von der Krankheit befallen.

4. Die Krankheit überträgt sich fast niemals von einem kranken Pferde auf das daneben stehende gesunde. Diese Beobachtung sprach schon von jeher für eine Übertragung des Krankheitserregers durch Zwischenwirte. Der Zwischenwirt selbst ist aber der Krankheitserreger. Sehr häufig erkranken in Stallungen mit 20—30 Pferden nur zwei Tiere, die nicht nebeneinander stehen.

5. Die Krankheit scheint in manchen Fällen an eine Stallung gebunden. Im gleichen Dorfe finden sich eventuell sonst keine Krankheitsfälle. Es erklärt sich dies aus der oben erwähnten Tatsache, daß gewisse Gastrusarten (haemorrhoidalis) eine außergewöhnlich hohe Toxizität besitzen. Diese besonders giftigen Larven gelangen im Stallboden zur Verpuppung, die ausschlüpfenden Fliegen legen dann im gleichen Stalle ihre Eier ab. Auf diese Weise bleibt die Krankheit jahrelang in demselben Stalle. Ganz besonders durch chronisch kranke Pferde, die Träger dieser exquisit toxisch wirkenden Gastruslarven sind, wird, falls sie in bisher gesunde Bezirke verkauft werden, die Krankheit verbreitet. Aus dem gleichen Grunde

erklärt sich, warum völlige Zementierung eines solchen Stalles die Krankheit sehr oft zum Erlöschen bringt; eine Verpuppung dieser Larven ist dann weniger leicht möglich.

6. Die Krankheit ist bei Militärpferden auch in den Garnisonen, die mitten in den verseuchten Gegenden liegen (Dieuze, Mörchingen, Metz usw.), noch niemals beobachtet worden. Durch die bei den Militärpferden vorgenommene sorgfältige und regelmäßige Reinigung des Haarkleides (Striegeln) wird die Möglichkeit einer Infektion mit Gastruseiern ausgeschaltet. Ähnliches ist auch von den Militärpferden in Frankreich beobachtet worden.

7. Auch in Stallungen von Privaten, wo die Pferde sorgfältig und regelmäßig gestriegelt werden, tritt die Krankheit nicht auf.

Es mag die Aufstellung dieser verschiedenen Punkte genügen, um darzutun, wie alle bisher immer wieder gemachten Beobachtungen über Art der Verbreitung und des Vorkommens jetzt restlos ihre Erklärung finden.

Epikrise.

Welche Folgerungen sich aus den eben mitgeteilten Ergebnissen für die Therapie der perniziösen Anämie der Pferde ergeben, wird an anderer Stelle ausführlich behandelt werden. Ein Punkt verdient jedoch auch hier erwähnt zu werden, da er für das Wesen der Krankheit von Bedeutung ist. Es gelingt nämlich nur in einem ganz geringen Teil der Fälle, durch Abtreiben der Parasiten die Krankheit zum Stillstand zu bringen. Es ist dies a priori zu erwarten, da es ja gelingt, mit dem Blute eines schwerkranken Pferdes die Krankheit auf ein gesundes zu übertragen. Es erhebt sich nun die schwierige Frage, in welchen Zusammenhang sind die beiden Tatsachen zu bringen, daß auf der einen Seite die Krankheit durch Gastruslarvenextrakte hervorgerufen, auf der anderen Seite mittels Blut, und zwar auch von den mit Gastrusextrakten krankgemachten Pferden auf gesunde übertragen werden kann. Zunächst wäre die Möglichkeit zu betrachten, daß in den Gastrusextrakten ultramikroskopische Erreger das wirksame Agens seien. Es ist dies auf Grund der obigen Versuche auszuschließen. Die Art der Wirkung, die Resistenz gegenüber hohen Hitzegraden und chemischen Einwirkungen deuten von vornherein auf ein in den Gastruslarven enthaltenes, bisher unbekanntes tierisches Gift hin. Welcher Art dieses Gift, das Östrin ist, dessen Giftigkeit sich ausschließlich auf das Pferd (und den Esel) erstreckt, wird zurzeit von dem einen von uns unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Hofmeister im hiesigen chemisch-physiologischen Institut

näher untersucht. Durch chronische Verabreichung der das Östrin enthaltenden Extrakte treten zunächst vorübergehende Reaktionen auf, nach einiger Zeit beginnen die Pferde leicht zu kränkeln, spontane Fiebersteigerungen stellen sich ein, der Puls zeigt dauernde Erhöhung, das Hämoglobin fängt an zu sinken, von einem gewissen Punkte ab verschlimmert sich auch ohne weitere Injektionen die Erkrankung und führt unaufhaltsam unter ständig zunehmender Anämie und hohem Fieber zum Exitus. Und in diesem letzten Stadium enthält das Blut ein »Agens«, das die Krankheit auf gesunde Pferde überträgt. Welcher Natur dieses »Agens« ist, kann mit Sicherheit vorerst nicht gesagt werden. Doch zeigt dies ultravisible Agens, nach dem Verhalten des Blutes gegen physikalische und chemische Einflüsse zu schließen, andere Eigenschaften als das Östrin. Vor allem ist es thermolabil. Es könnte sich um einen ultravisiblen Krankheitserreger handeln, der im Pferdeorganismus in einem inaktiven Zustand eingekapselt oder in einer Art Schlummerzustand vorkommt und durch das Östrin frei und fortpflanzungsfähig gemacht wird. Oder aber es könnte ein chemisch formulierbares Agens sein, das durch das Östrin aus bestimmten Gewebsbestandteilen des Pferdes freigemacht wird, und das die Fähigkeit besitzt, auf gesundes Gewebe genau so wie das Östrin selbst zu wirken, d. h. neuerdings seinesgleichen aus Gewebsbestandteilen freizumachen.

Beide Vorstellungsweisen könnten zurzeit nur den Wert beanspruchen, daß sie Anhaltspunkte für weitere Versuche geben, über die aber zweckmäßig erst nach möglichster Isolierung und Charakterisierung des Östrins berichtet werden soll.

Verwertet man die im vorliegenden aufgefundenen Resultate für den am Anfang der Arbeit angedeuteten Vergleich zwischen der perniziösen Anämie der Pferde und der des Menschen, so ergibt sich eine ziemlich weitgehende Analogie der equinen perniziösen Anämie mit der Bothriocephalusanämie des Menschen. Schon auf Grund der hämatologischen und pathologisch-anatomischen Untersuchung (2) hatte sich eine direkte Analogie der perniziösen Anämie des Pferdes mit der des Menschen ergeben. Dieselbe findet eine wesentliche Bestätigung durch die jetzt aufgefundene Ursache der perniziösen Anämie der Pferde. Daß das chemisch wirksame Agens, das Östrin, wesentlich anderer Natur ist als das für die Bothriocephalusanämie nachgewiesene, wird später mitgeteilt werden. Auch für den Mechanismus der Übertragbarkeit der Krankheit bei der equinen perniziösen Anämie liegen keine analogen Verhältnisse bei der Bothriocephalusanämie

vor. Auch die zu Beginn der Arbeit erwähnte Vermutung (s. S. 150), es könnte zwischen der kryptogenetischen perniziösen Anämie des Menschen und der perniziösen Anämie der Pferde eine Analogie in bezug auf die Infektiosität bestehen, wird durch die obigen Untersuchungen hinfällig, da sich ergeben hat, daß die perniziöse Anämie der Pferde keine durch Mikroorganismen hervorgerufene Krankheit ist.

Es mag zum Schluß bezüglich der Therapie der Krankheit schon an dieser Stelle Erwähnung finden, daß es uns gelungen ist, ein Serum zu gewinnen, dem eine weitgehende Heilkraft gegen die perniziöse Anämie der Pferde zukommt.

Zusammenfassung.

1. Die perniziöse Anämie der Pferde läßt sich künstlich durch Injektionen wässeriger Extrakte von Gastrophilus equi und haemorrhoidalis (Östrus) in allen ihren Einzelheiten hervorrufen.

2. Auf Grund der Wirkungsweise und des Verhaltens gegenüber physikalischen und chemischen Einwirkungen ist der wirksame Bestandteil ein tierisches Gift, von uns Östrin benannt.

3. Die toxische Wirkung des Östrins ist eine ausschließlich spezifische für das Pferd (und den Esel).

4. Das Östrin wird auch vom Magen-Darmkanal des Pferdes resorbiert.

5. Das Östrin findet sich in den natürlichen Ausscheidungen der Gastrophiluslarven.

6. Die toxische Wirkung der Unterart Gastrophilus haemorrhoidalis ist um ein Vielfaches größer als die von Gastrophilus equi.

7. Die künstlich mit Gastruslarvenextrakten erzeugte perniziöse Anämie läßt sich ebenfalls durch Blut auf gesunde Pferde übertragen; auch das Blut dieser durch Übertragung krank gemachten Pferde übermittelt die Krankheit.

8. Die in natura auftretende perniziöse Anämie der Pferde wird nicht durch einen ultravisiblen Mikroorganismus sondern durch das von Gastrophiluslarven abgesonderte Östrin hervorgerufen. In erster Linie sind die Larven Gastrus haemorrhoidalis wegen ihrer besonderen Toxizität von Bedeutung für die Pathogenese der Krankheit.

Literatur.

1. Hutyra und Marek, Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere 1913. — 2. Richard Seyderhelm, Über die perniziöse Anämie der Pferde. Ein Beitrag zur vergleichenden Pathologie der Blutkrankheiten. Zieglers Beiträge zur patholog. Anatomie und allgemeinen Pathologie Bd. 58, S. 285, 1914. — 3. Zschokke, Über die perniziöse Anämie der Pferde. Schweizer Archiv für Tierheilkunde 1882, S. 11; 1886, S. 293. — 4. Verhandlungen der Berliner hämatolog. Gesellschaft 1911, Folia haematologica 1911; vgl. Pappenheim, Berlin. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 30. — 5. E. Meyer, Verhandlungen des Deutschen Kongr. für innere Medizin 1913, S. 296. — 6. Lignée, Recueils de méd. vét. T. XX, p. 30, 1843. — 7. Zit. nach Carré-Vallée. — 8. Dasselbe. — 9. Dasselbe. — 10. Anginiard, Bericht an die Société impériale de méd. vét. 9, IV, 1859. — 11. Fröhner, Eugen, Über perniziöse Anämie beim Pferde. Arch. f. Tierheilkunde von Müller-Schütz Bd. XII, 1886. — 12. v. Ostertag, Rob., Untersuchungen über das Auftreten und die Bekämpfung der infekt. Anämie des Pferdes. Zeitschr. für Infektionskrankheiten der Haustiere Bd. 3, 1908. — 13. Carré-Vallée, Recherches cliniques et expérimentales sur l'anémie pernicieuse du cheval (Typho-anémie infectieuse). Revue générale de méd. véter. 1904, Bd. 4, S. 105; 1905, Bd. 5, S. 554; 1906, Bd. 8, S. 593; 1907, Bd. 9, S. 113. — 14. Vgl. Hutyra-Marek (1). — 15. Schlathölter, Über die perniziöse Anämie der Pferde. J. D. Bern 1900. — 16. Friedberger-Fröhner, Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere 1908. — 17. Ries, Sur la pathogénie et le traitement de l'anémie pernicieuse et infectieuse du cheval. Rec. d. méd. vét. 1906, p. 677. — 18. Van Es Harvis und Schalk, Die inf. Typhoanämie in Nordamerika. Vgl. Deutsche tierärztl. Wochenschr. Jahrg. 20, Nr. 29, S. 596 (Ref.). — 19. M. Francis and R. P. Marsteller, Some recents experiments on infectious Anemia of the horses. Texas agricult. exp. Station 1908. — 20. Th. Kinsley, Equine infectious Anemia. Amer. Veter. Review Vol. XXXVI, p. 45. — 21. John R. Mohler, Infectious Anemia or swamp fever of horses. Circ. 138. Bureau of animal. Industry 6. III. 1909 (zit. nach Bullet. de l'inst. Past. 1909, S. 495). — 22. Röll, Lehrbuch der Pathologie und Therapie der Haustiere Bd. I, S. 128. — 23. Fiebiger, Die tierischen Parasiten der Haus- und Nutztiere 1912. — 24. Brauer, Monographie der Östriden. Wien 1864. — 25. Müller, P. Th., Vorlesungen über Infektion und Immunität 1912.

Erklärung zu den Temperaturkurven.

Kurve 1. Wirkung einer subkutanen untertödlichen Dosis von Gastruslarven-Extrakt, vgl. S. 162.

Kurve 2. Wirkung einer intravenösen untertödlichen Dosis von Gastruslarven-Extrakt, vgl. S. 162.

Kurve 3. »Spontane« Fiebersteigerung am 4. Tage nach intravenöser Injektion einer untertödlichen Dosis von Gastruslarven-Extrakt, vgl. S. 163.

Kurve 4. Das gleiche, vgl. S. 164.

Kurve 5. Das gleiche, vgl. S. 164.

Kurve 6. »Spontane« Fiebersteigerung am 5. Tage nach der Injektion eines 3 Stunden im Autoklaven erhitzten Gastruslarven-Extraktes, vgl. S. 166.

Kurve 7. Letztes Stadium des durch langdauernde Verabreichung von Gastruslarven-Extrakten krank gemachten Versuchspferdes Nr. 17. Letzte Injektion am 16. XII. 12 (Gastrus haemorrhoidalis!), vgl. S. 174.

Kurve 8. Letztes Stadium des durch langdauernde Verabreichnng von Gastrus-Extrakten krank gemachten Versuchspferdes Nr. 9. Letzte Injektion am 29. X. 12 (Östrusfliege). Von da ab progrediente Hämoglobinabnahme, die Hand in Hand mit den Temperatursteigerungen verläuft, vgl. S. 179.

Kurve 9. Versuchspferd Nr. 35: Übertragung einer durch Gastrus-Extrakte erzeugten Anämie mittels Serum, vgl. S. 187 u. 188.

Kurve 10. Versuchspferd Nr. 33: Übertragung einer in natura beobachteten perniziösen Anämie (Versuchspferd Nr. 28) mittels Serum zum Vergleich zu Kurve 9, vgl. S. 190.

IX.

Aus der medizinischen Klinik des städtischen Krankenhauses
zu Frankfurt a. M.
Professor Dr. Schwenkenbecher.

Beitrag zur Lokalisation des der Wärmeregulation vorstehenden Zentralapparates im Zwischenhirn.

Von
R. Isenschmid und W. Schnitzler.

(Mit 10 Figuren.)

Es kann als festgestellt gelten[1]), daß beim Kaninchen die ventralen und medianen Teile des Zwischenhirns die wichtigsten Träger der wärmeregulierenden Funktion im Zentralnervensystem sind. Ungelöst ist eine große Reihe von Fragen über den anatomischen und physiologischen Zusammenhang dieser Gehirnteile mit dem übrigen Nervensystem und den peripheren Erfolgsorganen. Ungenügend sind auch unsere Kenntnisse über die engere Lokalisation des wärmeregulierenden Zentralapparates an der Basis des Zwischenhirns, unbekannt ist, durch welche Bahnen dieser Apparat seine Impulse sendet.

Wenn wir es unternehmen, die Gehirne von Kaninchen, welche nach verschiedenartigen Verletzungen im Zwischenhirn auf ihr Wärmeregulationsvermögen beobachtet worden waren, einer genaueren anatomischen Untersuchung zu unterwerfen, sind wir uns wohl bewußt, daß wir an der Hand unseres Materials nur einen geringen Teil dieser Fragen werden entscheiden können.

Die Kaninchen überlebten die Operation[2]) 3—13 Tage. Die Zahl derjenigen, welche zehn oder mehr Tage lebten, war gering. Die

1) Vgl. Isenschmid und Krehl, Über den Einfluß des Gehirns auf die Wärmeregulation. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 70, 1912.

2) Die Operationstechnik wird weiter unten besprochen werden.

Lebensdauer war also so kurz, daß eine Darstellung von degenerativen Erscheinungen an Fasern und Zellen kaum in Frage kommen konnte. Eine reichliche, anatomische Ausbeute war deshalb schon von vornherein nicht zu erwarten.

Eine Frage von nicht ganz geringer praktischer Bedeutung hofften wir aber jedenfalls entscheiden zu können. Bei der Wichtigkeit, die, wie der eine von uns wiederholt betont hat[1]), der operativen Ausschaltung der Wärmeregulation, besonders für den Stoffwechselversuch zukommt, schien es uns besonders erwünscht, festzustellen, welches die kleinste Verletzung ist, mit der man im Gehirn mit Sicherheit die zentrale Wärmeregulation aufheben kann.

Die Lebensdauer unserer Versuchstiere mit ausgeschalteter Wärmeregulation war ja vielleicht gerade infolge von vermeidbaren Nebenverletzungen eine so kurze, ferner war die Unfähigkeit zu fressen, welche alle unsere Versuchstiere nach Ausschaltung der Wärmeregulation im Gehirn gezeigt hatten, vielleicht ebenfalls die Folge einer solchen vermeidbaren Nebenverletzung, und wir konnten hoffen, Tiere herzustellen, welche sich trotz der Aufhebung des Wärmeregulationsvermögens in mancher Hinsicht normalen Tieren ähnlicher verhielten und für langdauernde Stoffwechselversuche tauglicher waren als unsere früher operierten Kaninchen mit vollständig ausgeschalteter Zwischenbasis.

Man könnte die Resultate unserer Untersuchungen, besonders im Vergleich zu dem Umfange des verarbeiteten Materiales, recht bescheiden finden. Wir halten uns aber für verpflichtet, sie auf jeden Fall zu veröffentlichen, denn ein Material von 75 operierten Gehirnen[2]) mußte doch zu einigen Schlüssen führen, welche auf andere Weise nicht zu erzielen sind.

Durch eine weitere Vermehrung der Beobachtungen hätten wir vielleicht manche Fragen noch weiter klären können. Wir bedauern es aber kaum, daß äußere Umstände uns zwingen, die Untersuchungen, deren Anfänge mehr als ein Jahr zurückliegen, jetzt abzuschließen, denn wir haben den Eindruck gewonnen, daß auf dem von uns beschrittenen Wege weitere Resultate nur mit unverhältnismäßig großer Mühe zu erreichen sind. Außerdem hat uns Jacobj[3]) anatomische Untersuchungen des wärmeregulierenden Zentralapparates in Aussicht gestellt. Aus anderen Gesichtspunkten unternommen, werden sie das Problem wohl von einer anderen Seite beleuchten und vielleicht Fragen beantworten, die wir heute offen lassen.

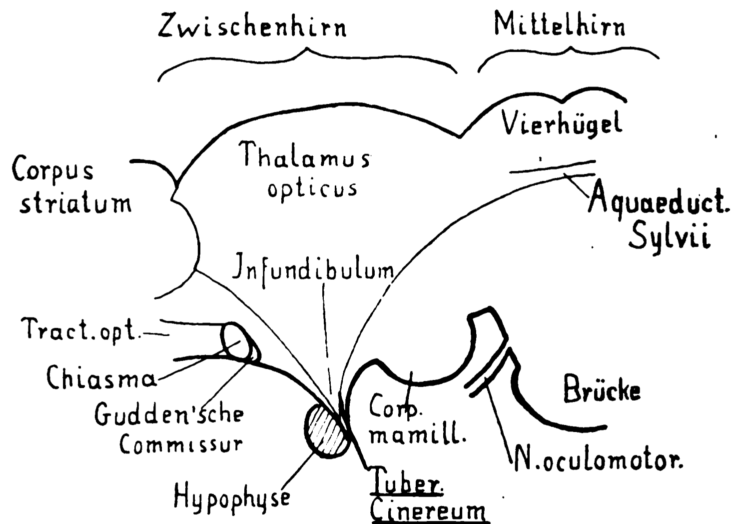
---

1) R. Isenschmid, Über die Wirkung der die Körpertemperatur beeinflussenden Gifte auf die Tiere ohne Wärmeregulation. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 75, 1913 und Über den Einfluß des Nervensystems auf die Wärmeregulation und den Stoffwechsel. Medizinische Klinik 1914, Nr. 7.

2) Die meisten von diesen Kaninchen hatten zu den im Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 75 veröffentlichten Versuchen gedient, außerdem wurden gelegentlich auch Gehirne, welche einer früheren Versuchsreihe angehörten (Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 70) zum Vergleich herbeigezogen.

3) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 72.

Unsere Untersuchungstechnik bestand bei den ersten 20 Gehirnen darin, daß wir das Zwischenhirn mit den benachbarten Hirnteilen in gehärtetem Zustande durch parallel liegende, sagittal verlaufende Schnitte mittels des Rasiermessers zerlegten. Die gefundene Verletzung wurde in große schematische Zeichnungen dieser Gehirnteile eingetragen. Bald stellte sich das Bedürfnis nach einer feineren Technik ein. Wir zerlegten deshalb in weiteren 38 Fällen das Zwischenhirn in den vorderen Teil des Mittelhirns mittels des Mikrotoms in frontale Schnitte von 20 μ Dicke, hoben jeden fünften Schnitt auf und färbten jeden zehnten mit Cresylviolett. Wir hätten natürlich auch eine Markscheidenfärbung anwenden können. Da wir aber keine Markscheidendegeneration zu erwarten hatten und die größeren Faserzüge auch bei Zellfärbungen, wenn auch nur im negativen Bilde, deutlich zu erkennen sind, und da es sich schließlich zunächst nur um eine Feststellung der gröberen Verhältnisse handeln konnte, gaben wir dem einfachsten Verfahren den Vorzug, der Färbung der Zellen mit basischen Anilinfarben.



Figur 1.
Schematischer Längsschnitt durch das Zwischenhirn.

Die Basis des Zwischenhirns läßt auf den ersten Blick drei Teile erkennen. Vorn liegt die Kreuzung der Sehnerven, unmittelbar hinter ihr springt das Tuber cinereum mit dem Hirnanhang, der Hypophyse, weit vor. Dahinter liegt das beim Kaninchen recht große Corpus mammillare, das bei diesem Tiere, im Gegensatz etwa zum Menschen, nicht in zwei Hälften geteilt ist, sondern einen unpaaren, halbkugelig vorspringenden Körper bildet. Wir haben auf Figur 1 diese Teile im Längsschnitt durch einfache Umrisse skizziert.

Nach ihrer Lage zu den drei genannten Gebilden werden wir die Verletzungen, soweit es sich um quer verlaufende Schnitte handelt, ordnen und besprechen. Wir beginnen mit den am weitesten vorn gelegenen Querschnitten, werden sodann die weiter hinten (kaudal) liegenden beschreiben und schließlich die wenigen längs verlaufenden Läsionen, die wir gesetzt haben, mit ihrem Einfluß auf den Wärmehaushalt besprechen.

1. Verletzungen in der Gegend der Sehnervenkreuzung.

In einer früheren Arbeit[1]) war gezeigt worden, daß der vorderste Teil des Zwischenhirns zerstört sein kann, ohne Schädigung der Wärmeregulation. Wir haben einige wenige Versuche unternommen, um genauer festzustellen, wie groß dieser für die Wärmeregulation entbehrliche, vorderste Teil ist, besonders wie weit er nach hinten (kaudal) ausgedehnt ist.

Wir durchschnitten bei einem Kaninchen das Zwischenhirn in querer Richtung beidseitig so, daß die Zerstörung bis zum hintersten Teil des Chiasma bis zur Guddenschen Kommissur reichte. Die Wärmeregulation war erheblich gestört, das Tier vermochte seine Körpertemperatur nur bei Lufttemperaturen von 22—28° auf normaler Höhe zu erhalten, seine »Regulationsbreite« betrug also 6°.

Wir werden noch öfters die Regulationsbreite, wie Freund und Strasmann[2]) es zuerst taten, als Maß für das Wärmeregulationsvermögen unserer Tiere benutzen. Von Aufhebung der Wärmeregulation werden wir sprechen, wenn keine Regulationsbreite bestand, d. h. wenn schon Änderungen der Außentemperatur von weniger als 1° entsprechende Veränderungen der Körpertemperatur des Tieres hervorriefen. Von ungestörter Wärmeregulation sprechen wir, wenn die Tiere im Thermostaten von 30—31° die gleiche Körpertemperatur zeigten, wie im Eisschrank bei wenigen Graden über Null.

Tiere, welche ausgedehnte Lähmungen haben und infolge davon in ausgestreckter Haltung auf der Seite liegen, weisen gewöhnlich trotz ungestörter, zentraler Wärmeregulation insofern eine geringere Regulationsbreite auf, als ihre Körpertemperatur schon bei Außentemperaturen von 12—14° gewöhnlich um 1—1½° unter die Norm sinkt. Daß die zentrale Wärmeregulation aber lebhaft funktioniert, zeigt sich dann darin, daß diese niedrigere Körpertemperatur trotz der im Vergleich zu einem normalen Tier gesteigerten Wärmeabgabe hartnäckig festgehalten wird, ja, daß bei so niedrigen Temperaturen die Körperwärme sogar steigen kann.

1) Isenschmid und Krehl, Arch. f. exper. Path. Bd. 70, 1912.

2) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 69.

Bei solchen Tieren ist natürlich die Regulationsbreite nur mit Einschränkungen als Maß für die Tätigkeit des zentralen Wärmeregulationsmechanismus zu verwerten.

Ein zweites Tier, dessen Wärmeregulation sich bei einer Prüfung, die sich auf Außentemperaturen von 14—28° erstreckte, normal verhielt, zeigte eine genau gleiche Verletzung wie das vorige, so weit die in diesem Falle nur makroskopische Untersuchung eine genaue Vergleichung erlaubt.

Wenn von zwei Tieren mit genau gleichen Verletzungen das eine eine intakte Wärmeregulation besitzt, das andere aber eine Störung der Regulation aufweist, ist nur der Schluß berechtigt, daß mit dieser Verletzung eine normale Funktion vereinbar ist.

Die Störung, welche in dem anderen Falle durch die gleiche Verletzung hervorgerufen war, darf nicht als direkte Folge des Ausfalls der durch die Verletzung ausgeschalteten Gehirnteile betrachtet werden, sondern wir werden sie im allgemeinen mit mehr Recht als Folge der Funktionsstörungen in den der Verletzung benachbarten Hirnteilen anzusehen haben, die infolge von Zirkulationsstörungen, Infiltration und anderen in der Nachbarschaft einer Verletzung auftretenden Veränderungen eingetreten sind. Auch an die Möglichkeit von Fernwirkungen, wie sie in der Pathologie der menschlichen Großhirnrinde eine so wichtige Rolle spielen, ist zu denken. Wir haben aber niemals eine anfänglich bestehende Störung der Wärmeregulation — wenn wir von den in den ersten 24 Stunden nach der Operation regelmäßig bestehenden absehen — sich später zurückbilden sehen, häufig aber das Umgekehrte erlebt, so daß wir schädigende Wirkungen der Verletzung auf ihre Nachbarschaft häufig anzunehmen gezwungen, niemals aber zu der Annahme von Fernwirkungen etwa im Sinne der Diaschisis genötigt waren.

Wir werden auch später in die Lage kommen, Gehirne nebeneinander zu stellen, deren Funktion trotz anscheinend gleicher Verletzung eine verschiedene war. Wir werden immer dasjenige Gehirn, dessen regulatorische Funktion bei jener Verletzung am besten erhalten war, als das für die Lokalisation wichtigere betrachten, selbst wenn es allein mehreren anderen gegenüber steht, die bei gleicher Verletzung ein schlechteres Regulationsvermögen hatten. Nur wenn eine Verletzung in vielen Fällen und ausnahmslos die Funktion aufhebt, dürfen wir annehmen, daß die durch die Verletzung direkt ausgeschalteten Gehirnteile Träger der Funktion waren.

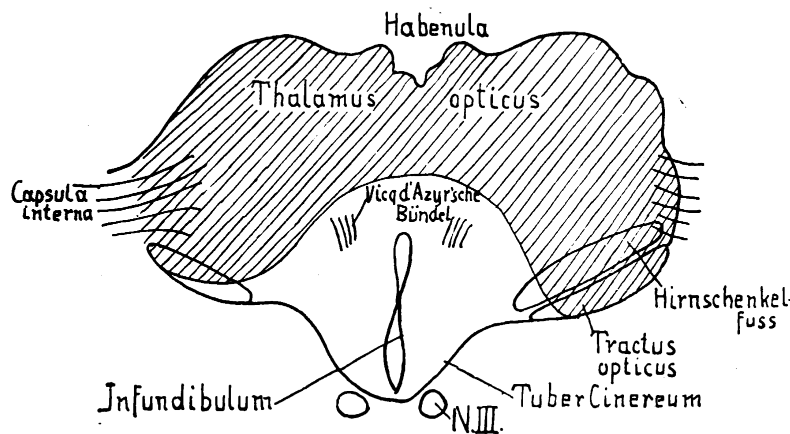
Wir haben also aus den besprochenen Gehirnen zu schließen, daß der Teil des Zwischenhirns, welcher der Sehnervenkreuzung aufliegt, soweit er vor, d. h. frontal vom hinteren Rande des Chiasma liegt, für die Wärmeregulation entbehrlich ist.

2. Verletzungen in der Höhe des Tuber cinereum und des Corpus mammillare.

Das Tuber cinereum besteht im wesentlichen aus grauer, nervenzellenhaltiger Substanz. Sein Lumen bildet die als Infundibulum bezeichnete ventrale Aussackung des dritten Ventrikels. Seine Spitze legt sich der Hypophyse als deren hinterer, nervöser Lappen an. An Zügen von markhaltigen Nervenfasern ist das Tuber verhältnismäßig arm. Es ist im wesentlichen als ein Teil des zentralen Höhlengraues des Ventrikels anzusehen.

Auch das Corpus mammillare besteht vorwiegend aus Nervenzellen. Es ist der End- und Ursprungspunkt sehr vieler, mächtiger Nervenfaserbündel, deren Natur und Verlauf wir nicht zu besprechen brauchen, weil wir sie nicht als die Träger der uns heute interessierenden Funktion ansprechen können.

In einer früheren Arbeit[1]) war gezeigt worden, daß die lateralen und dorsalen Abschnitte des Zwischenhirnes fehlen können ohne Be-



Figur 2.

Querschnitt durch das Zwischenhirn in der Höhe des Tuber cinereum und des hinteren Endes der Capsula interna. Die schraffierten Partien sind für die Wärmeregulation entbehrlich.

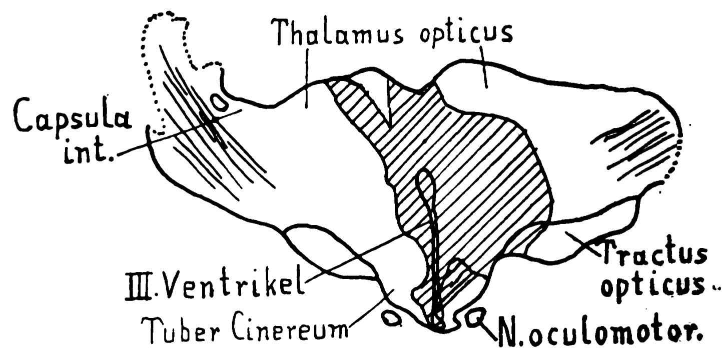
einträchtigung der Wärmeregulation. Wir haben wieder mehrere Gehirne in ähnlicher Weise verletzt. Da unsere neuen Befunde die damalige, auf nur wenige Gehirne gestützte Annahme bis ins einzelne vollständig bestätigen, können wir uns die nähere Besprechung solcher lateral und dorsal liegenden Verletzungen ersparen und setzen statt dessen das Schema (Figur 2) aus der früheren Arbeit unverändert her. Die schraffiert gezeichneten Partien können zerstört sein, ohne wesentliche Störung des Wärmeregulationsvermögens.

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 70, 1912.

Alle vollständigen Querschnittsläsionen in dieser Höhe hoben die Wärmeregulation vollständig auf. Wir haben deshalb späterhin vorwiegend partielle Verletzungen gesetzt, um festzustellen, welcher Teil des Querschnittes für die Wärmeregulation entbehrlich ist und welche anderen Teile ohne Schädigung dieser Funktion zerstört sein können.

a) Vorderer Teil des Tuber cinereum.

Gehirn Nr. 33 zeigt eine Verletzung, welche nach vorn bis zum Chiasma reicht, nach hinten 0,25 mm darüber hinaus sich erstreckt. Sie erreicht hier also beinahe die prominenteste Stelle des Tuber. Über die quere Ausdehnung der Verletzung orientiert Figur 3. Die



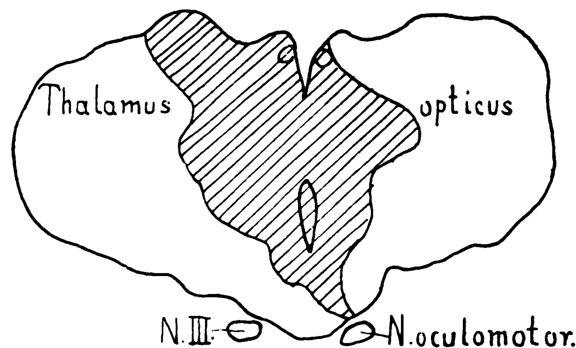
Figur 3.
Gehirn Nr. 33. Querschnitt in der Höhe des Tuber cinereum. Der schraffierte Bezirk zeigt die Ausdehnung der Verletzung.

Läsion reicht auf der einen Seite bis zum lateralsten Teil des Zwischenhirns, bis nahe an die Capsula interna. Auf der anderen Seite überschreitet sie die Mittellinie nur wenig, im Bereich des eigentlichen Hirntrichters um knapp 1 mm, dorsal davon, nach oben breiter werdend, um 2—4 mm. Die Verletzung zerstört also das vordere linke Viertel des Tuber cinereum vollständig und außerdem die medianste Partie des vorderen, rechten Viertels.

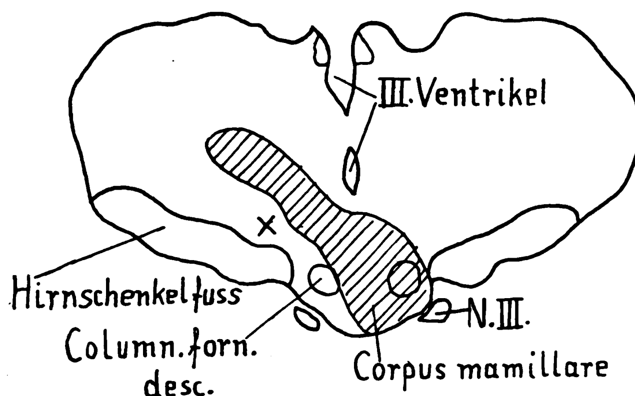
Dieses Tier zeigte am Tage nach der Operation ein gut erhaltenes Wärmeregulationsvermögen, während am dritten Tage eine grobe Störung dieser Funktion in Erscheinung trat. Wir müssen also annehmen, daß der zerstörte Teil des Gehirns für die Wärmeregulation entbehrlich ist, daß aber die Funktion schwer geschädigt wird, wenn weitere benachbarte Hirnteile in Mitleidenschaft gezogen werden. **Noch ausgedehntere Verletzungen des Tuber cinereum hoben die Wärmeregulation immer von Anfang an völlig auf.**

b) Verletzungen im hinteren Teile des Tuber cinereum und in der Gegend des Corpus mammillare.

In dieser Höhe vermögen verhältnismäßig wenig ausgedehnte Verletzungen die Wärmeregulation aufzuheben, und zwar genügen, je weiter hinten, d. h. je näher sie dem Mittelhirn liegen, um so kleinere Verletzungen, um die Funktion ganz aufzuheben. Immerhin muß, wie wir zeigen werden, auch an der Grenze des Mittelhirns ein nicht unbeträchtlicher Teil des Querschnittes durchtrennt werden, wenn die Wärmeregulation ganz vernichtet werden soll. Wir halten uns zunächst wieder an die Gehirne von Tieren, deren Wärmeregulation bei größter Ausdehnung der Verletzung am besten erhalten war. Bei Tier Nr. 28 fand sich eine ausgedehnte Verletzung, welche in der Höhe des Infundibulum nur die dorsalen Teile zerstörte, im Bereich des Corpus mammillare aber bis zur Basis reichte. Über die seitliche Ausdehnung der Läsion orientieren die Figuren 4 und 5, von denen die erstere einen Schnitt darstellt, welcher 1,5 mm weiter vorn liegt als der der Figur 5 entsprechende.



Figur 4.
Gehirn 28. Querschnitt hinter dem Tuber cinereum.



Figur 5.
Gehirn 28. Querschnitt in der Höhe des Corpus mamillare. Wärmeregulation erhalten.

Diese schematischen Zeichnungen sind, wie alle in dieser Arbeit reproduzierten, dadurch gewonnen, daß die Verletzung, welche sich in der Schnittreihe über mehrere Präparate erstreckt, auf einen oder wenige schematische Querschnitte projiziert eingezeichnet wurde.

Dieses Tier besaß eine recht gute Wärmeregulation. Bei Außentemperaturen von 17—27° blieb seine Körpertemperatur normal. Niedrigere und höhere Temperaturen sind nicht versucht worden.

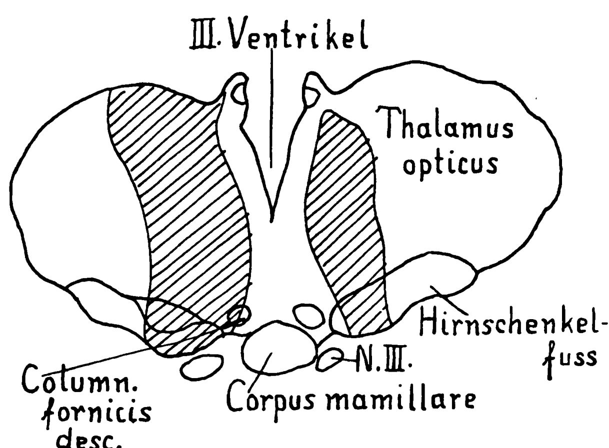
Diese Verletzung ist die ausgedehnteste, die wir in dieser Region bei einem Tiere mit gut erhaltener Wärmeregulation beobachtet haben. Andere Tiere, die an der gleichen Stelle in gleicher oder auch geringerer Ausdehnung verletzt waren, zeigten kein Wärmeregulationsvermögen. Wir nehmen an, daß in diesen Gehirnen die Nachbarschaft der Verletzung in einer auch mikroskopisch nicht nachweisbaren Weise stärker in Mitleidenschaft gezogen war und daher die Funktion eine schlechtere als in dem eben besprochenen Gehirn Nr. 28.

Ein weiteres Tier (Nr. 36) hatte eine fast identische Verletzung. Nur nach lateral und unten nach dem Hirnschenkelfuß zu, war sie auf der weniger stark verletzten Seite etwa um 1—2 mm weiter reichend als bei Tier 28. Die Wärmeregulation war fast völlig aufgehoben. Die Regulationsbreite war Null. Die Körpertemperatur war nur bei 26—27° Lufttemperatur normal, aber das Heruntergehen der Körpertemperatur bei niedriger Außentemperatur erfolgte etwas langsamer als wir dies bei hungernden Tieren mit ganz aufgehobenem Regulationsvermögen gewöhnlich sehen. Es brauchte $9\frac{1}{2}$ Stunden, um sich bei 19° Außentemperatur von 40,4 auf 34,7° abzukühlen, so daß es uns wahrscheinlich ist, daß ein kleiner Rest von Wärmeregulationsvermögen bestand.

Wir haben noch vier weitere Gehirne untersucht, deren Verletzungen mit der der beiden vorigen übereinstimmten. Bei keinem war eine Spur von Wärmeregulationsvermögen nachweisbar. Eines haben diese Gehirne gegenüber den vorigen, besonders gegenüber 28 gemeinsam: Die Gegend unmittelbar median und dorsal vom Hirnschenkelfuß (wir haben die Stelle auf Figur 5 mit einem Kreuz bezeichnet), war bei ihnen beidseitig in größerer Ausdehnung zerstört als bei jenem Gehirn mit erhaltenem Wärmeregulationsvermögen. Wenn also überhaupt die Lage der Verletzungen mit der Funktion in Übereinstimmung gebracht werden sollte, wenn man nicht einfach ausschließlich anatomisch nicht nachweisbare funktionelle Störungen in der Umgebung der Verletzung für die Unterschiede verantwortlich machen wollte, mußte diese Stelle besonders berücksichtigt werden. Es lag dies um so näher, als Karplus und Kreidl[1]) durch Reiz-

1) Gehirn und Sympathikus. I.—III. Mitteilung. Pflügers Arch. Bd. 129, 1909; Bd. 135, 1910; Bd. 143, 1912.

versuche gerade von der entsprechenden Stelle aus bei Karnivoren sympathische Innervationen erzielt hatten. Wir versuchten nun, diese Gegend besonders zu zerstören und dafür die mediansten Teile des Querschnittes freizulassen. In Gehirn Nr. 40 ist uns das ganz gut gelungen. Das Schema 6 zeigt die Lage der Verletzung. Das Wärmeregulationsvermögen war nur in mäßigem Grade gestört, d. h. das



Figur 6.
Gehirn 40. Querschnitt im hintersten Teil des Zwischenhirnes. Regulationsbreite 7°.

Tier konnte bei Temperaturen zwischen 22 und 29° seine Körpertemperatur normal erhalten. Lange Zeit bei 19° gehalten, sank seine Temperatur nicht unter 35,5°, ja selbst bei 11—12° dauerte es mehrere Stunden, bis die Temperatur unter 35° sank.

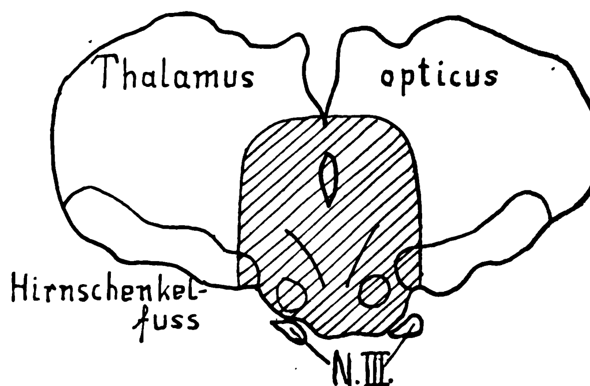
Dieses Tier und zwei weitere, in ähnlicher Weise verletzte, von denen das eine (41) auch eine nur mäßig stark gestörte Wärmeregulation aufwies, das andere allerdings kein Wärmeregulationsvermögen besaß (22), unterschieden sich von anderen Tieren, deren Verletzung in dieser Höhe auch die mediansten Partien zerstörte, dadurch, daß sie sich in ihren Bewegungen normaler verhielten als jene median verletzten Tiere. Sie machten öfters normale Lokomotionsbewegungen. Das eine von ihnen kaute und schluckte sogar in den Mund geschobenes Pflanzenfutter, was wir bei Kaninchen mit ganz median liegenden Verletzungen nicht beobachtet haben. Alle drei vermochten in normaler Haltung zu sitzen, während dies bei Tieren mit Verletzung auch der mediansten hinteren Zwischenhirnteile gewöhnlich nicht der Fall war, weil Zwangsbewegungen (Reitbahn) und Zwangshaltungen sehr häufig ihre Statik beherrschten.

Die zuletzt erwähnten Verletzungen erreichten die Basis unmittelbar kaudal vom Corpus mammillare, lagen also etwas weiter kaudal als die vorhin besprochenen. Hier, an der Grenze von Zwischen-

und Mittelhirn, bedarf es, wie schon gesagt, verhältnismäßig schmaler Verletzungen, um die Wärmeregulation vollständig aufzuheben.

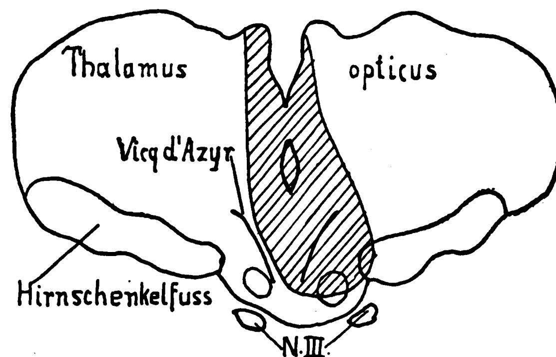
Wir können behaupten, daß die Verletzung des Gehirns Nr. 40 (vgl. Figur 6), wenn sie die Mittellinie nicht freigelassen hätte, die Wärmeregulation völlig aufgehoben haben würde. Jedenfalls besitzen wir mehrere Gehirne mit solchen medianen und nach beiden Seiten etwa ebenso weit oder auch weniger weit ausgedehnten Verletzungen. Ihre Träger hatten keine Spur von Wärmeregulationsvermögen besessen.

Das folgende Schema (Figur 7) veranschaulicht die schmalste Verletzung, die nach unserer Erfahrung mit



Figur 7.
Zeigt die kleinste Verletzung welche im kaudalen Teil des Zwischenhirns erforderlich ist, um die Wärmeregulation sicher völlig aufzuheben.

Sicherheit genügt, um die Wärmeregulation aufzuheben. Eine Verletzung von dieser oder von größerer Breite hob in allen Fällen die Wärmeregulation auf. Schmalere Verletzungen waren mit intaktem Wärmeregulationsvermögen vereinbar, wie Gehirn Nr. 48 zeigt, das einem Tiere mit sehr gutem Wärmeregulationsvermögen angehört (Figur 8).



Figur 8.
Gehirn 48. Querschnitt in der Höhe des Corpus mamillare. Wärmeregulation ungestört.

Wir könnten auch mehrere Beispiele dafür beibringen, daß solche und noch schmalere Verletzungen in dieser Höhe die Wärmeregulation völlig auf-

heben können, ja es störten sogar einseitige Verletzungen, welche nicht wesentlich breiter waren als die Verletzung auf Schema 8, auf der stärker verletzten Seite die Wärmeregulation in zwei Fällen in sehr erheblichem Grade. Wir haben aber auch in dieser Höhe selbst breitere, einseitige Verletzungen ohne erhebliche Störungen der Wärmeregulation beobachtet.

Jedenfalls müssen wir daran festhalten, daß einseitige Verletzungen auch in dieser Höhe prinzipiell das Wärmeregulationsvermögen nicht wesentlich stören. Wenn eine solche einseitige Verletzung die Regulation erheblich stört, muß angenommen werden, daß die andere Seite funktionell in Mitleidenschaft gezogen ist.

Weiter haben wir aus den bisher angeführten Gehirnen zu schließen, daß auch an der Grenze zwischen Mittel- und Zwischenhirn keine ganz schmale Verletzung genügt, um die Wärmeregulation ganz aufzuheben. Weder streng median liegende, noch weiter lateral gelegene Verletzungen heben das Wärmeregulationsvermögen sicher auf, es müssen sowohl die mediansten als auch die etwas weiter lateral liegenden Teile des Querschnittes durchtrennt sein, wenn die Wärmeregulation völlig erlöschen soll, und zwar kann man sagen, daß eine Verletzung in dieser Höhe beiderseits mindestens das medianste Viertel oder besser noch zwei Siebentel des Querschnittes durchtrennen muß, um die Wärmeregulation ganz zu beseitigen.

3. Verletzungen im vordersten Teile des Mittelhirnes.

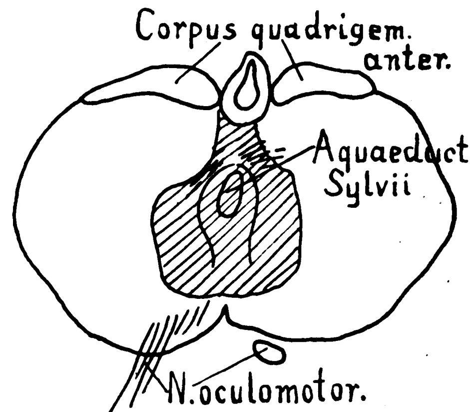
(Gegend des vorderen Vierhügelpaares.)

Da alle vollständigen Quertrennungen im mittleren und hinteren Teile des Zwischenhirns die Wärmeregulation völlig aufhoben, werden wir kaum erwarten können, im Mittelhirn für die Wärmeregulation wichtige Zentren anzutreffen. Immerhin ist von manchen Seiten in der grauen Substanz, welche den Aquaeductus Sylvii umgibt, ein wichtiges Zentralorgan für die vegetativen Innervationen angenommen worden. Es könnte also von Interesse sein, festzustellen, ob Zerstörungen dieser grauen Substanz der Wärmeregulation Abbruch tun. Ebenfalls interessant schien es uns, festzustellen, ob eine Unterbrechung der Fasern, welche nach Edinger[1]) aus dem zentralen Höhlengrau des Zwischenhirns zum Haubenwulst ziehen und sympathischen Innervationen dienen, die Wärmeregulation stört

1) Bau der nervösen Zentralorgane Bd. 1, S. 367, Leipzig 1911.

oder aufhebt, eventuell in welchem anderen Teile des Querschnittes die die Wärmeregulation vermittelnden Fasern verlaufen.

Ausgedehnte Zerstörungen der grauen Substanz, welche den Aquädukt umgibt, erzielten wir, ohne es zu beabsichtigen, dadurch, daß in mehreren operierten Gehirnen voluminöse Blutungen in den Aquädukt und seine Umgebung erfolgten und auf mehrere Millimeter die Hirnsubstanz zerstörten. Eines von diesen Gehirnen (Nr. 50) weist eine sehr ausgedehnte Verletzung des Aquäduktes und seiner Umgebung auf und zwar ist sowohl beiderseits lateral als besonders



Figur 9.

Gehirn 50. Querschnitt durch den vordersten Teil des Mittelhirnes, Wärmeregulation erhalten.

ventral vom Aquäduktus die Hirnsubstanz durch Blutungen völlig zertrümmert, wie auf Figur 9 dargestellt ist.

Das Wärmeregulationsvermögen dieses Tieres war gut erhalten.

In weiter kaudal liegenden Querschnitten ging die Blutung in der Mittellinie bis zur Basis. Die Ausschaltung dieses medianen und ventralen Teiles tut also dem Wärmeregulationsvermögen ebenfalls keinen Abbruch.

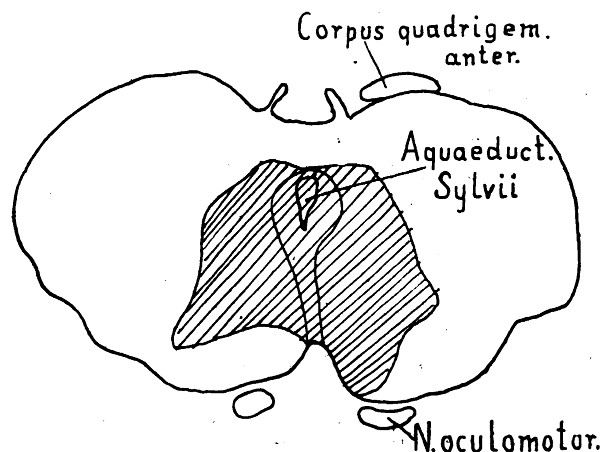
Ein weiteres Gehirn, Nr. 63, bestätigt diese Annahme. In Gehirn Nr. 49 haben wir eine Verletzung, die auf der einen Seite derjenigen des zuletzt abgebildeten Gehirnes (Nr. 50, Figur 9) entspricht, auf der anderen Seite aber ungefähr zwei Drittel des Querschnittes lateral und ventral vom Aquäduktus zerstört. Die Regulationsbreite betrug $5^1/_2{}^\circ$.

Endlich haben wir in Gehirn Nr. 53 eine Verletzung, welche nicht nur die Umgebung des Aquäduktes, sondern beiderseits, von

dorsal nach ventral breiter werdend, ein Drittel bis die Hälfte des Querschnittes zerstört (Figur 10).

Hier fehlte die Wärmeregulation vollständig. Ebenso in weiteren Gehirnen mit weiter ausgedehnter Verletzung des Mittelhirns.

Demnach sind also die nächste Umgebung des Aquäduktes und die ventral davon liegenden Teile des Querschnittes, soweit sie nicht mehr als 1—2 mm von der Mittellinie entfernt liegen, für die Wärme-



Figur 10.

Gehirn 53. Querschnitt durch den vordersten Teil des Mittelhirnes. Wärmeregulation aufgehoben.

regulation entbehrlich, während eine Zerstörung der ganzen medianen Hälfte des Querschnittes die Wärmeregulation mit Sicherheit aufhebt. Ebenso erzielten wir Aufhebung der Wärmeregulation, wenn wir beiderseits die mediane Hälfte des Querschnittes durchschnitten unter Freilassung eines $1^1/_2$—2 mm breiten Streifens in der Medianlinie. Es scheinen also die die Wärmeregulation vermittelnden Fasern im vorderen Teile des Mittelhirns zwar in den medianen zwei Dritteln des Querschnittes, aber um 2—$3^1/_2$ mm von der Medianlinie entfernt zu verlaufen.

Damit können wir die Übersicht über die Verletzungen in querer Richtung abschließen.

Da Jacobj[1]) wegen des starken Einflusses, welchen in den dritten Ventrikel eingeführte Medikamente (Phenol, Adrenalin usw.) auf die Körpertemperatur haben, zu der Vorstellung gelangt ist, daß

1) Therapeutische Monatshefte 1911 und Jacobj und Römer, Archiv f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 70, 1912.

die unmittelbar dem Ventrikel anliegenden Hirnteile für die Wärmeregulation besonders bedeutungsvoll sind, haben wir es versucht, durch sagittal verlaufende, bis zur Basis reichende Schnitte dicht rechts und links neben der Medianlinie in der ganzen Längsausdehnung des Zwischenhirns die dem Ventrikel unmittelbar anliegenden Teile außer Funktion zu setzen. In zwei Fällen (Tier Nr. 60 und 61) ist uns das sehr gut gelungen, d. h. der Ependymbelag des Ventrikels mit dem darunter liegenden Gewebe ist bei dem ersten Tiere in der Dicke von etwa $^1/_2$—$^3/_4$ mm auf beiden Seiten völlig von der Unterlage abgetrennt. Bei dem versuchten Intervall der Außentemperatur von 14—32° änderte sich bei diesem Tiere die Körpertemperatur ebenso wenig, wie bei normalen Kaninchen. Bei dem anderen, bei welchem mit der Ventrikelauskleidung Gewebe in der Dicke von beinahe 1 mm beiderseits losgelöst war, bestand eine Regulationsbreite von 9°.

Die unmittelbar dem dritten Ventrikel anliegenden Teile des Gehirns haben also keinesfalls mehr Bedeutung für die Wärmeregulation als die um $^3/_4$—$2^1/_2$ mm vom Ventrikel entfernt liegenden Partien.

Folgender Schluß ergibt sich aus den bisherigen Beobachtungen:

Da Querschnitte vor dem Infundibulum bzw. dem Tuber cinereum die Wärmeregulation nicht wesentlich beeinträchtigen und da vollständige Quertrennungen innerhalb dieses Gehirnteiles und kaudal davon die Wärmeregulation immer vollständig aufheben, ist bewiesen, daß dieser Hirnteil für die Wärmeregulation von ausschlaggebender Bedeutung ist, daß wir in ihm das wichtigste Zentralorgan der Wärmeregulation zu erblicken haben.

Dieses Resultat ergab sich mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit schon aus einer früheren Arbeit[1]). Der Schluß konnte aber damals nicht mit der gleichen Bestimmtheit ausgesprochen werden, weil die Zahl und die Art unserer anatomischen Befunde uns dazu nicht berechtigten.

Obschon wir in jener Arbeit die ältere Literatur über diesen Gegenstand, soweit sie uns damals bekannt war, angeführt hatten, müssen wir hier nochmals kurz darauf zurückkommen, weil unsere Zusammenstellung eine recht wichtige Lücke enthielt. J. Ott in Philadelphia hatte bereits in mehreren älteren Abhandlungen auf die Bedeutung, welche das Tuber cinereum für die Wärmeregulation besitzt, hingewiesen. Erst während der Niederschrift dieser Arbeit ist uns durch die Güte des Autors ein Teil dieser in Deutschland schwer erhältlichen, interessanten Arbeiten zugäng-

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 70, 1912.

lich geworden. Wenn wir sie früher gekannt hätten, hätten sie uns einen Teil unseres mühsamen Suchens und Tastens ersparen können. Schon 1891 hat Ott[1]) dem Tuber cinereum thermotaktische Funktionen zugeschrieben und 1907[2]) hat er festgestellt, daß Naphtylamin nicht mehr pyrogen wirkt »After cutting out the corpus striatum and tuber cinereum«. Wenn die Befunde Otts hierzulande nicht Allgemeingut geworden sind, rührt das nicht nur von der schweren Zugänglichkeit jener Publikationen her, sondern zum Teil wohl auch davon, daß Ott außer diesem einen thermotaktischen Zentrum noch deren mehrere [1891[1]) deren sieben] feststellte. Wer seine Erkenntnis auf Reizversuche gründete, mußte zu einer Vielheit von Zentren gelangen. Erst unsere systematischen Ausschaltungsversuche konnten hier das Wichtige vom weniger Wichtigen unterscheiden. Ott[3]) gebührt aber das Verdienst, zuerst darauf hingewiesen zu haben, daß mit Reizungen an der Basis des Zwischenhirns, speziell des Tuber cinereum, eine stärkere Beeinflussung der Körpertemperatur zu erzielen ist, als an anderen Stellen des Zentralnervensystems[4]). Die Versuche des Bechterewschen[5]) Laboratoriums über das Tuber cinereum brachten, soweit sie die Lokalisation betreffen, im wesentlichen eine Bestätigung der Ottschen Befunde.

Innerhalb des Tuber cinereum ist es uns nicht möglich, das Wärmeregulationszentrum mit Sicherheit noch enger zu lokalisieren. Da schon alle vollständigen Querschnitte durch die Mitte des Tuber die Regulation völlig aufheben, könnte man annehmen, daß der vordere Teil desselben allein als Zentralorgan anzusprechen ist. Da wir aber nicht wissen können, ob eine solche Quertrennung nicht auch die Funktion des kaudalen Teils des Tuber aufhebt, wollen wir auf diesem Schlusse nicht beharren. Daß die mediansten Teile, die rechts und links dem dritten Ventrikel unmittelbar anliegen, außer Funktion gesetzt sein können, ohne Störung des Regulationsvermögens, haben wir bereits gezeigt. Es ist also möglich, daß sie mit der Wärmeregulation nichts zu tun haben, sondern daß die etwas weiter lateral liegenden Teile die Funktion allein besorgen. Vielleicht erklärt sich aber unsere Beobachtung dadurch, daß die lateralen Teile bei Ausschaltung der medianen, ebenfalls wichtigen, kompensatorisch der Funktion völlig genügen können.

---

1) The inter brain: its relation to thermotaxis, polypnoea, vaso-dilatation and convulsive action. Journ. of nerv. and mental disease 1891, Bd. XVI, S. 433.

2) Ott and Scott, The relation of the production of a rise of temperature to the action of the heart and the arterial tension. Ott's contributions 1907.

3) The heat-centre in the brain. Journ. of nerv. and ment. diseas. 1887 und a. a. O. vgl. auch Thermotaxis in birds. Journ. of nerv. and mental dis. 1893.

4) Vgl. dazu auch Barbour and Wing, Journal of Pharmakology and experimental therapeutics. Nov. 1913.

5) a. a. O.

Wir halten uns also nicht für berechtigt, innerhalb des Tuber cinereum eine Differenzierung vorzunehmen, sondern wir neigen dazu, den ganzen Hirnteil für die Wärmeregulation in Anspruch zu nehmen. Wenn aber differenziert werden sollte, müßten dem vorderen Teile und der von der Medianlinie um ein bis mehrere Millimeter entfernt liegenden Gegend der Vorzug gegeben werden.

Nach unseren Befunden liegt kein Grund vor, noch kaudal vom Tuber cinereum ein Zentrum für die Wärmeregulation anzunehmen. Jedenfalls läßt sich so viel mit Sicherheit behaupten, daß kaudal vom Tuber cinereum kein Teil des Zentralnervensystems liegt, welcher allein, ohne Mitwirkung des Tuber, die Regulation in nachweisbarem Maße ausüben könnte.

Wir beziehen deshalb die Störungen, welche wir durch weiter hinten liegende Verletzungen hervorriefen, auf Unterbrechung der der Wärmeregulation dienenden Leitungsbahnen. Wir haben zu schließen, daß diese Bahnen weder im dorsalen Drittel, noch in der lateralen Hälfte des Zwischenhirns verlaufen. Es bleiben für sie also übrig: die basalen zwei Drittel der medianen Abschnitte des Zwischenhirns. Hier aber liegen die Bahnen nirgends zu einem kompakten Bündel vereinigt beisammen, sondern sie verteilen sich über diesen ganzen Bezirk. Ein Teil von ihnen vermag nach Ausschaltung eines anderen Teiles die Funktion zu gewährleisten. Sicher ist, daß diese Fasern in dieser Höhe in keinem der bekannten großen Faserzüge vereinigt liegen, weder im Hirnschenkelfuß, noch im Vicq d'Azyrschen Streifen, noch in den Columnae fornicis, noch im Meynertschen Fasciculus retroflexus (Tractus habenulo-peduncularis, Edinger). Alle diese Faserbündel hatten wir in mehreren Fällen beidseitig durchschnitten, ohne die Wärmeregulation zu stören.

Ihre Lage in der medianen Hälfte des Querschnittes scheinen die Fasern auch weiter kaudal beizubehalten. Auch im Mittelhirn waren ziemlich große Verletzungen erforderlich, um die Wärmeregulation aufzuheben. Die Leitungsbahnen werden auch hier zu keinem kompakten Bündel vereinigt sein.

Die zerstreute Lage dieser Leitungsbahnen und die große Selbständigkeit, mit der die einzelnen Teile derselben die Funktion aufrecht zu erhalten vermögen, könnten erklären, daß in der menschlichen Pathologie bei Herderkrankungen dieser Gegend Beobachtungen über Aufhebung der Wärmeregulation, so weit uns bekannt geworden ist, nicht vorliegen. Läsionen dieser Hirnteile könnten wohl die Regulation erst aufheben, wenn sie eine Ausdehnung erreicht hätten, welche aus anderen Gründen mit dem Leben nicht mehr vereinbar ist.

Ob vielleicht die schweren Störungen der Wärmeregulation, welche in späten Stadien der progressiven Paralyse vorkommen, durch Degeneration dieser Bahnen bedingt sind, kann zunächst nur Vermutung bleiben.

Über den weiteren Verlauf der die Wärmeregulation vermittelnden Bahnen können wir fast nur Vermutungen aufstellen. Eines aber läßt sich mit Sicherheit sagen: Die durch sie vermittelten Impulse gelangen zu einem wesentlichen Teil auf dem Wege des Sympathicus und Vagus an die Peripherie, sei es, daß diese Fasern sich jenen Nerven direkt anschließen, sei es, daß sie, was wahrscheinlicher ist, indirekt, durch Vermittlung weiterer Nervenelemente, dazu in Beziehung treten. Die ausschlaggebende Bedeutung des Vagus und des Sympathikus, speziell der im unteren Halsmark und oberen Dorsalmark austretenden Fasern für die Wärmeregulation, ist durch Arbeiten der Heidelberger medizinischen Klinik[1]) unzweifelhaft festgestellt. Außerdem besitzen wir zahlreiche andere Anhaltspunkte dafür, daß der Vagus und der Sympathikus vom Zwischenhirn aus erregt werden können. Wir müssen uns darauf beschränken, auf diese zahlreichen und wichtigen Beobachtungen kurz hinzuweisen.

Vasomotorische Veränderungen haben mehrere Autoren durch Reizung des Zwischenhirns ausgelöst. Vor allem Ott[2]), Bechterew[3]) und andere. Schweißsekretion haben besonders Karplus und Kreidl[4]) erzielt, ebenso Pupillenveränderungen, die auch im Bechterewschen Laboratorium genauer studiert worden sind. Aus dem Petersburger Laboratorium besitzen wir auch Angaben über Beeinflussungen der Herzaktion, der Atmung, der motorischen und sekretorischen Tätigkeit des Magen-Darmkanales, der motorischen Aktion des Urogenitalapparates[5]) durch Reizungen des Zwischenhirnes. Ein großer Teil der Literatur findet sich bei Bechterew[3]) angeführt, weitere An-

---

1) Freund und Strasmann, Zur Kenntnis des nervösen Mechanismus der Wärmeregulation. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1912, Bd. 69; Freund und Grafe, Untersuchungen über den nervösen Mechanismus der Wärmeregulation. Ebenda 1912, Bd. 70; Freund, Die Bedeutung der Vagi für die Wärmeregulation. Ebenda 1913, Bd. 72.

2) Vasotonic centres in the thalami. Journal of nervous and mental disease 1891, Bd. 17.

3) Die Funktionen der Nervenzentren. II. Band. Jena 1909.

4) Gehirn- und Sympathikus. I.—III. Mitteilung. Pflügers Arch., Bd. 129, 135, 143.

5) Vgl. hierzu auch Lichtenstern, Über die zentrale Blaseninnervation. Ein Beitrag zur Physiologie des Zwischenhirns. Wiener klin. Wochenschr. 1912, S. 1248.

gaben bringt Albahari[1]). Wir begnügen uns damit, darauf hinzuweisen, daß Funktionen, welche unter dem Einfluß des Sympathikus und des Vagus stehen, durch auf das Zwischenhirn ausgeübte Reize in mannigfacher Weise modifiziert werden können. Da auch die Wärmeregulation unter der Herrschaft der gleichen vegetativen Nerven steht, kann es uns nicht wundernehmen, daß ihr wichtigstes Zentralorgan gerade hier lokalisiert ist.

Zum Schlusse bleibt uns noch die Aufgabe, an der Hand unserer neu gewonnenen anatomischen Kenntnisse zu erörtern, welches die zweckmäßigste Operationsmethode ist, um die Wärmeregulation im Gehirn auszuschalten. Wir üben ein Verfahren, welches eine Modifikation desjenigen darstellt, welches Krehl und der eine von uns in einer früheren Versuchsreihe ausgebildet und bereits beschrieben[2]) haben. Wir gehen heute folgendermaßen vor:

Das junge[3]) Kaninchen bekommt etwa eine halbe Stunde vor der Operation eine kleine Dosis Morphin (1—2 cg pro Kilogramm). Dann werden beide Karotiden mit dickem Catgut sorgfältig so zugeschnürt, daß die Ligatur später ohne Verletzung des Gefäßes leicht gelöst werden kann. Nachdem die Haut des Kopfes durch einen sagittalen Hautschnitt getrennt und das Periost abgekratzt ist, werden mittels eines kleinen Trepans drei Öffnungen gebohrt. Die erste liegt median unmittelbar vor der Koronarnaht, die zweite weit hinten, $^1/_2$ cm links von der Sagittalnaht, wenige Millimeter vor dem quer verlaufenden Knochenwulst, welcher an der Außenfläche des Kaninchenschädels dem hinteren Rande der Großhirnhemisphären entspricht. Die dritte Öffnung liegt rechts hinten an der lateralen Konvexität des Schädels. Die drei Öffnungen werden durch eine Knochenzange so miteinander verbunden, daß sich das dreieckige Knochenstück ohne Verletzung des Längssinus abheben läßt. Vor uns liegt die Dura des größten Teils der rechten Hemisphäre. Auch der Sinus sagittalis liegt frei. Er wird gewöhnlich geschont. Die Dura wird nun über der rechten Hemisphäre mit feiner Schere gespalten, die Lappen zurückgeklappt. Die freiliegende Hemisphäre wird nun an ihrem medianen Rande unter dem ja gewöhnlich intakten Sinus longitudinalis mittels eines leicht gebogenen Spatels von der anderen, linken Hemisphäre abgedrängt, so daß der Balken zutage tritt. Diese Verbindung der beiden Hemisphären wird durchtrennt, der freiliegende Teil der rechten Hemisphäre auch vorn und hinten umschnitten und entfernt. Das nun freiliegende rechte Ammonshorn wird ebenfalls aufgeklappt, so daß von den vier Hügeln der rechte, vordere zutage tritt, und vor ihm der rechte Thalamus opticus klar übersehen werden kann. Nur ausnahmsweise ist die Blutung erheblich, so daß die Orientierung Schwierigkeiten bereitet. In der Regel ist das Gebiet, dank

1) Albahari, Le mécanisme nerveux dans le processus nutritif (Paris 1911).

2) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 70, 1912.

3) So oft wir Kaninchen von über 2 kg Gewicht benutzten, erlebten wir Enttäuschungen durch vorzeitigen Tod usw.

der Unterbindung der Karotiden, so blutlos, daß man jede Einzelheit übersehen kann. 1—2 mm vor dem vorderen Rande der vier Hügel wird nun unmittelbar rechts von der Medianlinie ein schmales, (etwa 3 mm breites) zweischneidiges, am Ende abgerundetes Messerchen bis zur Berührung der knöchernen Schädelbasis eingestochen und in der Tiefe auch nach links einige Millimeter über die Medianlinie hinaus bewegt, so daß an der Basis das Zwischenhirn mindestens 2 mm rechts und links von der Mittellinie durchtrennt wird. Hierauf werden ohne weiteres die Hautränder vereinigt, die Ligaturen an den Carotiden gelöst und das Tier in den Thermostaten gebracht.

Citron und Leschke[1]) haben es versucht, unser Operationsverfahren sehr erheblich zu vereinfachen, indem sie durch eine einzige, kleine Trepanationsöffnung mit einem stumpfen Instrumente durch die Hemisphären hindurch auf den Hirnstamm eingingen und ihn stumpf verletzten. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß man auch auf diese Weise eine Wunde setzen kann, die unseren Anforderungen entspricht. Ich habe das Verfahren in einem Falle mit Erfolg versucht. Bis zu einem gewissen Grade ist es natürlich Sache der persönlichen Neigung, ob man sehenden Auges operieren oder verdeckt einstechen will. Der eine von uns hat anderwärts[2]) Zweifel darüber geäußert, ob alle Versuchstiere von Citron und Leschke ihr Wärmeregulationsvermögen ganz verloren hatten. Herr Dr. Leschke hatte die Freundlichkeit, uns brieflich mitzuteilen, daß das unregelmäßige Verhalten der Temperatur jener Versuchstiere öfter durch epileptische Anfälle verursacht war. Vielleicht liegt auch dies an der Operationstechnik. Die weite Trepanation und auch die breite Eröffnung der Ventrikel bildet ohne Zweifel einen Schutz gegen die Entstehung von intrazerebralen Drucksteigerungen, wie sie durch Blutungen, besonders wenn die Carotiden nicht unterbunden werden, oft entstehen müssen und bieten dadurch einen gewissen Schutz gegen epileptische Anfälle. Natürlich könnten nur vergleichende Untersuchungen dartun, mit welchem Vorgehen man öfter anfallsfreie Tiere erzielt. Da aber die Berliner Autoren überhaupt Tiere mit epileptischen Anfällen zu ihren Versuchen benutzten, liegt die Vermutung nahe, daß sie weniger nicht epileptische Tiere zu ihrer Verfügung hatten als wir, die wir immer in der Lage waren, unter Ausschluß der wenigen anderen, nur mit Tieren ohne Anfälle zu experimentieren.

Alle Verfahren, welche durch das Großhirn hindurch die basal gelegenen Gebilde angreifen, sind insofern wenig befriedigend, als man dabei die Großhirnhemisphären und die Ammonshörner in mehr oder weniger großem Umfange verletzt. Wir haben es deshalb auch versucht, nach Karplus und Kreidl bei »überhängender Hemisphäre« zu operieren, d. h. die intakte Hemisphäre seitlich so weit von der Schädelbasis abzuheben, daß das Zwischenhirn von unten zugänglich wird. Die Verhältnisse sind aber

---

1) Kongreß f. innere Medizin. Wiesbaden 1913 und Leschke, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 14, 1913.

2) Isenschmid, Über die Wirkung der die Körpertemperatur beeinflussenden Gifte auf Tiere ohne Wärmeregulation. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 75, 1913.

bei Kaninchen zu klein, als daß es uns gelungen wäre, mit dieser bei größeren Säugetieren sehr leistungsfähigen Methode genügenden Zugang zu erzielen.

Eine von Ott und von Bechterew geübte Methode, an diese Teile der Hirnbasis heranzukommen, besteht darin, daß man den Schädel in weitestem Umfange eröffnet und nach Entfernung der Dura und Durchschneidung der Riechkolben oder der Riechnerven die Hemisphären mittelst stumpfer Instrumente von vorn nach hinten von der Schädelbasis ablöst. Es gelingt so, das Chiasma des Sehnerven und den vorderen Teil des Tuber cinereum sichtbar und zugänglich zu machen. Ob ein Kaninchen, dessen Vorderhirn ja zum großen Teil der Riechfunktion dienstbar ist, nach Durchtrennung der Riechleitung weniger verstümmelt ist als ein anderes, welches bei unserem Verfahren einen Teil der einen Hemisphäre und des einen Ammonshorns eingebüßt hat, ist fraglich.

Keine eigene Erfahrung haben wir mit einem Vorgehen, welches ebenfalls Ott und Bechterew ausgeübt haben, dem Einstich von der Basis des Schädels her. Wir haben dieses Verfahren am lebenden Tiere nicht versucht, weil ohne Beseitung des Unterkiefers oder Durchtrennung des Mundbodens die Schädelbasis beim Kaninchen nicht zugänglich wird und weil schließlich ein aseptisches Operieren von der Mundhöhle her nicht möglich ist. Es ist aber besonders Ott gelungen, auf diese Weise mit einem Drillbohrer die Basis des Zwischenhirns zu verletzen und es scheint uns, daß diese Methode auch weiterhin versucht werden sollte.

Wir halten also vorläufig unser Verfahren, welches den Hirnstamm durch eine Lücke in der rechten Hemisphäre freilegt, beim Kaninchen für das beste.

Für Hunde, Katzen und Affen dürfte ein Vorgehen nach Karplus und Kreidl den Vorzug verdienen.

Zusammenfassung und Schlußbemerkung.

Das Tuber cinereum ist beim Kaninchen das wichtigste Zentralorgan der Wärmeregulation. Die dem dritten Ventrikel unmittelbar anliegenden Teile haben für diese Funktion nicht mehr Bedeutung als die um $^3/_4$ bis 3 mm entfernt lateral liegenden.

Die Fasern, welche die Impulse des Tuber cinereum fortleiten, liegen im kaudalen Teile des Zwischenhirns weit zerstreut über den ventralen und medianen Teil des Querschnittes. Auch im vorderen Teil des Mittelhirnes sind sie nicht zu kompakten Bündeln vereinigt. Ein Teil dieser Leitungsfasern genügt, um bei Schädigung anderer, ebenfalls wichtiger Teile, die Wärmeregulation aufrecht zu erhalten.

Wir möchten noch hinzufügen, daß wir im Tuber cinereum nicht den einzigen Teil des Zentralnervensystems erblicken, der auf die Wärme-

regulation Einfluß hat. Die reichen Erfahrungen einer ganzen Generation von Forschern über Temperatursteigerungen nach Reizung des Corpus striatum allein können ihren Wert nicht einbüßen. Jener Teil des Vorderhirns mag auch Impulse entsenden, welche für die Wärmeregulation nicht unwichtig sind und vielleicht dem Tuber cinereum zugeleitet werden. Aber eines ist sicher: Im Vergleich zum Tuber cinereum ist die Bedeutung aller anderen Teile des Zentralnervensystems, speziell des Vorderhirnes, für die Wärmeregulation eine geringe und untergeordnete, denn ein Tier ohne Vorderhirn, ohne Streifenkörper und Großhirnhemisphären reguliert seine Körpertemperatur bei unserer Prüfungsweise ebenso gut, wie ein normales. Mit dem Tuber cinereum aber steht und fällt das Wärmeregulationsvermögen.

X.

Aus der Medizinischen Klinik R. von Jaksch in Prag.

Über die Wirkung des Jod auf den Kreislauf.

Nebst einem Anhang über die Wirkung der Bromsalze auf den Kreislauf.

Von

Dr. **Arno Lehndorff,**

Assistent der Klinik.

(Mit 5 Kurven.)

Die Jodpräparate bilden seit alters her auf allen Gebieten der Medizin einen wichtigen Bestandteil des Arzneischatzes. Eine Hauptdomäne für die Jodtherapie in der inneren Medizin sind die häufigen Erkrankungen des Zirkulationsapparates auf Grundlage von Arteriosklerose, Lues und Bleivergiftung. Zahlreiche klinische Erfahrungen haben gezeigt, daß bei diesen Erkrankungen die Jodtherapie häufig von ganz auffälligem Erfolge begleitet ist. Wenn wir auch bei luetischen Gefäßerkrankungen die spezifische Wirkung des Jod auf die luetischen Krankheitsprodukte und bei der Bleivergiftung die durch mehrere Forscher nachgewiesene Erleichterung der Elimination des Giftes aus dem Körper durch Jodgebrauch als ausreichende Begründung für die Heilwirkung ansehen dürfen, so bedarf doch die günstige Wirkung bei rein arteriosklerotischen Erkrankungen erst einer Erklärung.

Nachdem man eingesehen hatte, daß bloß durch eine »resorbierende« Wirkung oder durch Einwirkung auf den Stoffwechsel allein eine solche Erklärung nicht gegeben werden kann, mußte man eine spezifische Wirkung auf den Zirkulationsapparat vermuten. Zuerst dachte man an eine Einwirkung des Jod auf die Blutgefäße im Sinne einer Erweiterung mit folgender Blutdrucksenkung, welche Anschauung von mehreren Forschern vertreten wurde[1]. Diese Ansicht erschien schon deshalb sehr plausibel, weil der günstige Erfolg

1) Bogolepoff, Sée und Lapicque u. a.

eines Medikamentes, das den Blutdruck senkt, bei Erkrankungen, die bekanntlich häufig mit einer pathologischen Druckerhöhung einhergehen, leicht erklärlich wäre.

Die Untersuchungen anderer Forscher, darunter von Boehm und Berg[1]) und Stockman und Charteris[2]) brachten aber einen Umschwung in dieser Meinung hervor. Die beiden letzteren Autoren konnten keine Einwirkung auf den allgemeinen Blutdruck und auf die Pulsfrequenz konstatieren und glaubten daraus schließen zu dürfen, daß Jod überhaupt nicht die Zirkulation beeinflusse.

Nun mußte man eine andere Erklärung suchen. Romberg[3]) dachte zuerst daran, daß Jod nicht die Gefäße, sondern das Blut selbst beeinflusse. Müller und Inada[4]) haben bei Versuchpersonen nach längerem Jodgebrauch eine Herabsetzung der Viskosität des Blutes gefunden. Nun hat aber Determan[5]) mit verbesserten Untersuchungsmethoden das Verhalten der Viskosität des Blutes nachgeprüft. Er fand, daß die Viskosität durch Jod nicht herabgesetzt wird, und daß auf diesem Wege eine Erklärung für die günstige Wirkung des Jod nicht zu finden sei. Auch Adam[6]) hat am Lebenden nur in einer sehr beschränkten Zahl einen die Viskosität herabsetzenden Einfluß des Jodgebrauches feststellen können, während er andererseits sogar eine Erhöhung der Viskosität konstatierte. Diese widersprechenden Befunde sind nicht weiter erstaunlich, da die Viskosität, wie auch Rotky[7]) gezeigt hat, noch von anderen Faktoren abhängt.

Faßt man also den heutigen Stand unserer Kenntnisse über die Wirkung der Jodpräparate auf den Zirkulationsapparat zusammen, so muß im Hinblick auf die widersprechenden Angaben der verschiedenen Autoren zugegeben werden, daß darüber keine Klarheit herrscht. Es ist aber sicherlich nicht unbedenklich, besonders bei ernsteren Erkrankungen des Gefäßapparates, ein Medikament in Anwendung zu bringen, ohne sich über seine Wirkung klar zu sein, zumal auch in einigen Fällen eine deutliche Verschlechterung nach Jodgebrauch eintritt[8]).

1) Archiv f. experim. Path. 5, 329, 1876.
2) The British Medical Journal II, 1520, 1901.
3) Verhandl. d. Kongresses f. innere Medizin 21, 90, 1904.
4) Deutsche med. Wochenschr. 48, II, 1751, 1904.
5) Ebenda 20, I, 871, 1908.
6) Zeitschr. f. klin. Med. 68, 177, 1909.
7) Zeitschr. f. Heilkunde 28, 106, 1907.
8) Siehe das Vorwort von Romberg zu der oben zitierten Arbeit von Müller und Inada.

Versuchsanordnung.

Um die Frage einer direkten Einwirkung der Jodpräparate auf den Kreislauf experimentell zu prüfen, hielt ich den akuten, kurzdauernen Tierversuch bei intravenöser Applikation für geeignet. Es schien mir dies der beste Weg, um eine energischer und vor allem raschere Wirkung zu erzielen; andererseits konnten so noch am ehesten die bekannten indirekten Jodwirkungen, z. B. die spezifische Beeinflussung der Thyreoidea, wie sie bei langandauernder Jodwirkung bisweilen eintritt, vermieden werden.

Als Präparat wählte ich **Jodnatrium**, das ja auch klinisch am häufigsten Verwendung findet[1]). Jodkalium wäre wegen der Wirkung der Kaliumkomponente auf das Herz nicht geeignet gewesen. Die Injektion erfolgte in die Vena jugularis. Verwendet wurde eine dem Blute **isotonische** Jodnatriumlösung (2,7 g NaJ in 100 ccm destilliertem Wasser). Ich nahm dabei eine 0,85 %ige (physiologische) Kochsalzlösung als isotonisch an. Dieser ist wieder eine 2,7%ige Jodnatriumlösung isotonisch (äquimolekular). Als Kontrollversuch wurde dann die gleiche Menge äquimolekularer physiologischer Kochsalzlösung unter gleichen Bedingungen injiziert. Die injizierte Flüssigkeitsmenge überschritt niemals 8 ccm. Dieses Quantum überschreitende Mengen selbst isotonischer Lösungen, auch wenn sie langsam injiziert werden, können unter Umständen, wie mir Versuche gezeigt haben, den Kreislauf erheblich beeinflussen, sei es durch die übermäßige Flüssigkeitszufuhr, sei es weil die injizierte Flüssigkeit nicht isoviskös ist.

Als Versuchstiere wählte ich größere Katzen im Gewichte von etwa 3 kg. Die Narkose wurde durch Äther und Urethan bewirkt. Alle Versuche wurden, um gleiche Versuchsbedingungen zu schaffen, bei künstlicher Respiration nach vorhergegangener Lähmung des Tieres durch möglichst kleine Kuraredosen durchgeführt.

Der Butdruck wurde durch ein Quecksilbermanometer in der Arteria carotis gemessen. Die berechneten Werte entsprechen mm Hg.

Zur Beurteilung der Wirkung des Jod auf das Herz benützte ich die von mir[2]) angegebene Methode, die es ermöglicht, die Herzkammern und die Vorhöfe gleichzeitig und gesondert zu plethysmographieren.

---

1) Das Präparat wurde noch besonders auf etwaige Verunreinigungen mit Kalium geprüft.

2) Lehndorff, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. **61**, 418, 1909.

Betrachtet man den, einem einzelnen Herzschlage entsprechenden Abschnitt des Plethysmogramms der Kammern und der Vorhöfe, so entspricht der oberste Punkt der Schreibhebelexkursion dem Volumen am Ende der Diastole, der unterste dem am Schlusse der Systole. Die Differenz beider ist das »Schlagvolumen«. Dieses entspricht der Volumsabnahme des betreffenden Herzabschnittes durch seine Kontraktion und ist bei den Herzkammern gleich der Blutmenge, die durch eine einmalige Kontraktion in das arterielle System entleert wird, bei den Vorhöfen gleich der durch ihre Kontraktion in die Kammern getriebenen Blutmenge. Da der Registrierapparat (Piston-Recorder) nach beendetem Versuche mittels einer graduierten Spritze geeicht wurde, konnte aus dem Plethysmogramm das Schlagvolumen direkt in Kubikzentimetern berechnet werden. Als »10-Sekundenvolumen« bezeichne ich das in 10 Sekunden von den Kammern, bzw. den Vorhöfen innerhalb dieses Zeitraumes durch ihre Kontraktionen weiter beförderte Blutquantum; es ist gleich dem Produkt aus Schlagvolumen und Zahl der Herzkontraktionen in 10 Sekunden.

Zur Plethysmographie der Extremitäten wurde ein Glasstiefel mit einer Gummimanchette benützt, die unter möglichst geringem Druck an der Hautoberfläche anlag und mit Vaselin abgedichtet wurde.

Ich will an dieser Stelle einen kleinen technischen Behelf mitteilen, den ich bei diesem allgemein benützten Apparat in Anwendung brachte und der mir geeignet erschien, die bei Verwendung des Apparates gar nicht so seltenen Versuchsfehler zu vermeiden. Bei einer Volumszunahme der Extremität kann diese nämlich, zumal ihre Oberfläche durch die Vaselinabdichtung sehr schlüpfrig geworden ist, aus dem Apparat, wenn auch vielleicht nur um wenige Millimeter, herausgleiten. Dadurch wird der Rauminhalt des Plethysmographen verringert und statt der Dilatation eine Verkleinerung registriert. Indem ich einen ziemlich steifen Draht einerseits an den Krallen der Extremität, andererseits an dem distalen Ende des Glasstiefels durch Umbiegen fixierte, war eine Lageveränderung der Extremität innerhalb des Apparates unmöglich gemacht.

Versuchsergebnisse.

Verhalten der Pulsfrequenz unter Jodwirkung.

Beträchtliche Veränderungen der Pulsfrequenz habe ich niemals beobachtet. Wenn eine Veränderung eintrat, war es eine geringgradige Beschleunigung, z. B. von 21 auf 24 Pulsschläge in 10 Sekunden. Bisweilen trat unmittelber nach der Injektion eine nur wenige Sekunden dauernde Arhythmie auf, die ich aber durch direkte Reizung der Herzwände durch die in die Vena jugularis, also fast direkt in das Herz injizierte Flüssigkeit, erklären möchte.

Veränderungen des Blutdruckes.

Die Blutdruckkurve zeigte nach Injektion von isotonischer Jodnatriumlösung in fast allen Fällen eine analoge Form. Fast augenblicklich nach Beginn der Injektion zeigt sich ein geringer Druckabfall, nach etwa 20 Sekunden aber beginnt der Blutdruck allmählich zu steigen, um nach etwa 2 Minuten seinen Höhepunkt zu erreichen, der ausnahmslos den ursprünglichen Stand vor der Injektion beträchtlich überragt. Dann beginnt der Druck sehr langsam wieder abzufallen und erreicht nach einigen Minuten sein ursprüngliches Niveau.

Ich lasse als Beispiel die Reproduktion einer typischen Blutdruckkurve nach Injektion von 8 ccm physiologischer Kochsalzlösung (als Kontrollversuch) und nach Injektion der gleichen Menge isotonischer Jodnatriumlösung folgen. Gleichzeitig wurden in diesem Versuche außer dem Blutdrucke die Volumsschwankungen einer unteren Extremität registriert.

Wie Fig. 1 zeigt, hatte die Injektion von physiologischer Kochsalzlösung in diesem Falle überhaupt keinen Effekt auf Blutdruck und Pulsfrequenz.

Fig. 2 zeigt die charakteristische Jodwirkung; die folgende Tabelle (1) enthält die aus dieser Kurve berechneten Werte.

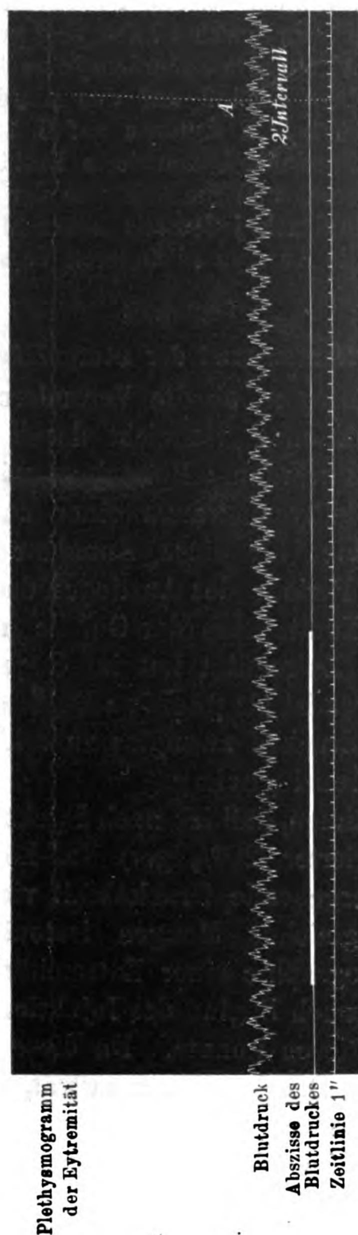
Tabelle 1 (zu Figur 2).

	Vor	20″ nach	3′ nach	5′ nach
	Beginn der Injektion			
Blutdruck mm Hg	98	92	152	130
Pulse in 10″	29	28	31	29

Wir sehen hier unter der Wirkung der Jodnatriuminjektion zuerst einen unbedeutenden, rasch vorübergehenden Druckabfall, dann aber einen beträchtlichen länger dauernden Druckanstieg um etwa 50% des ursprünglichen Wertes auftreten. Daß diese Blutdrucksteigerung nicht etwa bloß durch Flüssigkeitszufuhr hervorgerufen wird, zeigt der Kontrollversuch mit der gleichen Menge physiolo-

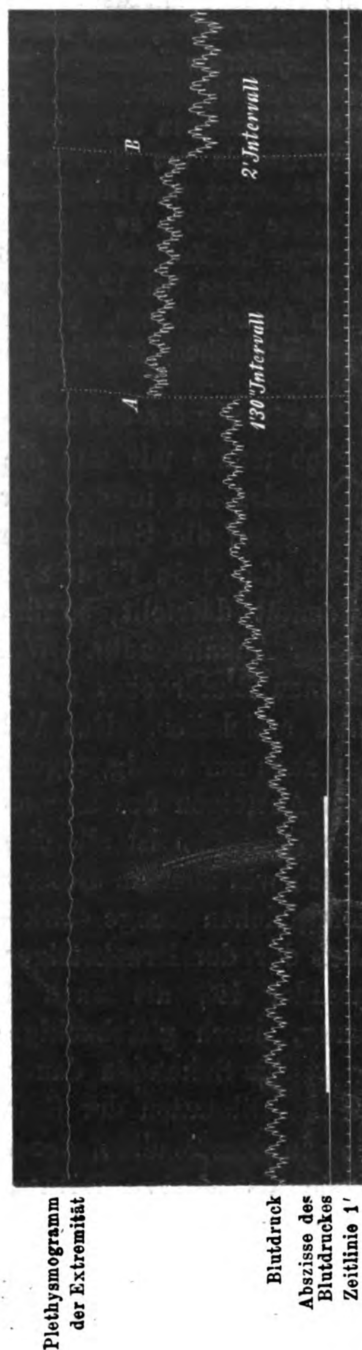
1) Alle Kurven sind von links nach rechts zu lesen. Der Abstand zwischen Blutdruckkurve und Abszisse des Blutdruckes wurde bei allen Kurven bei der Reproduktion wegen Raumersparnis bedeutend verkürzt. Der dicke Strich auf der Abszisse bezeichnet die Dauer der Injektion. Die Abschnitte auf der Zeitlinie entsprechen je 1 Sekunde.

gischer Kochsalzlösung (Fig. 1). Da aber auch eine dieser äquimolekulare (isotonische) Jodnatriumlösung injiziert wurden, so kann es sich hier auch nicht um Veränderungen des osmotischen Druckes



Kurve 1.
Injektion von 8 ccm physiologischer Kochsalzlösung. (Kontrollversuch.)

Bei *A* wurde der Gang des Kymographion auf 2 Minuten unterbrochen.



Kurve 2.
Injektion von 8 ccm isotonischer Jodnatriumlösung, enthaltend 0,216 g NaJ.

Bei *A* wurde der Gang des Kymographion auf 1'30", bei *B* auf 2' unterbrochen.

handeln. Wir haben es also hier mit einer spezifischen Jodwirkung zu tun[1]).

Es wäre noch zu erklären, warum Stockman und Charteris zu anderen Schlußfolgerungen über die Wirkung intravenöser Jodnatriuminjektionen auf den Blutdruck gekommen sind. Ich bin nicht in der Lage, meine Versuche mit denen der beiden Autoren direkt zu vergleichen, weil sie es leider unterlassen haben mitzuteilen, wie hoch konzentriert die von ihnen injizierten Lösungen waren und vor allem welche Flüssigkeitsmengen sie injiziert haben. Wie ich schon oben erwähnt habe, sind größere Flüssigkeitsmengen bisweilen von sehr merklichem außerdem je nach dem Kräftezustande des Herzens wechselndem Einfluß auf den Blutdruck.

Betrachtet man übrigens die von den beiden Autoren auf S. 1521[2]) publizierte Kurve, so sieht man eine hinreichend markierte Blutdrucksteigerung bei Zeitmarke 12,26 Uhr eintreten, und am Schlusse der Serie von Injektionen bei 12,45 Uhr ist der Blutdruck jedenfalls höher als vor Beginn der Injektionen. Übrigens haben die Autoren an anderen Versuchstieren (Kaninchen) experimentiert.

Einwirkung des Jod auf den Kontraktionszustand der Blutgefäße.

Ich mußte mir nun die Frage vorlegen, ob die Veränderungen des Blutdruckes infolge der NaJ-Injektionen vielleicht durch Einwirkung auf die Gefäße hervorgerufen werden. Betrachten wir die oberste Kurve in Figur 2, die das Plethysmogramm einer unteren Extremität darstellt, so findet sich hier für diese Annahme kein direkter Anhaltspunkt. Während der Periode des Anstieges des allgemeinen Blutdruckes ist hier keine Kontraktion der Gefäße in der Kurve ersichtlich. Das Volumen der Extremität hat im Gegenteil, wenn auch nur wenig, zugenommen. Das ist als passive Dilatation durch Ansteigen des allgemeinen Blutdruckes zwanglos zu erklären. Diese Dilatation ist allerdings auffallend gering.

Ich will aber an dieser Stelle erwähnen, daß ich nach Injektionen einer gleichen Menge stärker konzentrierter (20%iger) NaJ-Lösung, wobei der der Drucksteigerung vorhergehende Druckabfall viel bedeutender ist, als nach Injektion gleicher Mengen isotonischer Lösung, durch gleichzeitige Plethysmographie einer Extremität eine nur wenige Sekunden dauernde, kurz nach Beginn der Injektion auftretende Dilatation der Gefäße konstatieren konnte. Da diese Dilatation in dem Stadium der anfänglichen Drucksenkung auftrat, mußte ich sie als aktive Dilatation auffassen. Bei Kontrollversuchen mit einer der injizierten Lösung äquimolekularen Kochsalzlösung

1) Das schnelle Eintreten der Wirkung macht es mir wahrscheinlich, daß hier eine Ionenwirkung vorliegt.

2) The British Medical Journal II, 1901.

zeigte sich diese vorübergehende aktive Dilatation nicht. Es handelt sich hier aber wohl nur um eine lokale Nebenwirkung auf die Blutgefäße. Offenbar werden die Blutgefäße durch den direkten Kontakt mit der verhältnismäßig konzentrierten NaJ-Lösung unmittelbar nach der Injektion vorübergehend gereizt. Wir werden weiter unten aus Figur 3 ersehen, daß unmittelbar nach Injektion einer isotonischen NaJ-Lösung eine ebenso nur vorübergehende gleichsinnige Einwirkung auch auf die Herzwände (Dilatation) sichtbar wird. Auch diese ist durch lokale Reizung der Herzwände durch die Injektion in die Vena jugularis (also fast direkt in das Herz) zu erklären.

Bei interner Verabreichung des Medikamentes werden wir aber eine solche Reizwirkung nicht erwarten dürfen.

Nun lag die Vermutung nahe, daß die Drucksteigerung durch Vasokonstriktion vorwiegend im Splanchnicusgebiete hervorgerufen würde. Ich habe daher in mehreren Versuchen das Volumen einiger Dünndarmschlingen nach der Methode von Edmunds registriert. Ich sah aber nur immer gleichzeitig mit dem Druckanstieg passive Dilatation auftreten. Eine Gefäßkontraktion konnte ich niemals feststellen.

Aufschluß über die Ursache der Blutdruckveränderungen gab mir schließlich die Beobachtung des anderen wichtigsten Regulators des allgemeinen Blutdrucks, nämlich der Herzaktion.

Veränderungen in der Herztätigkeit unter Jodwirkung.

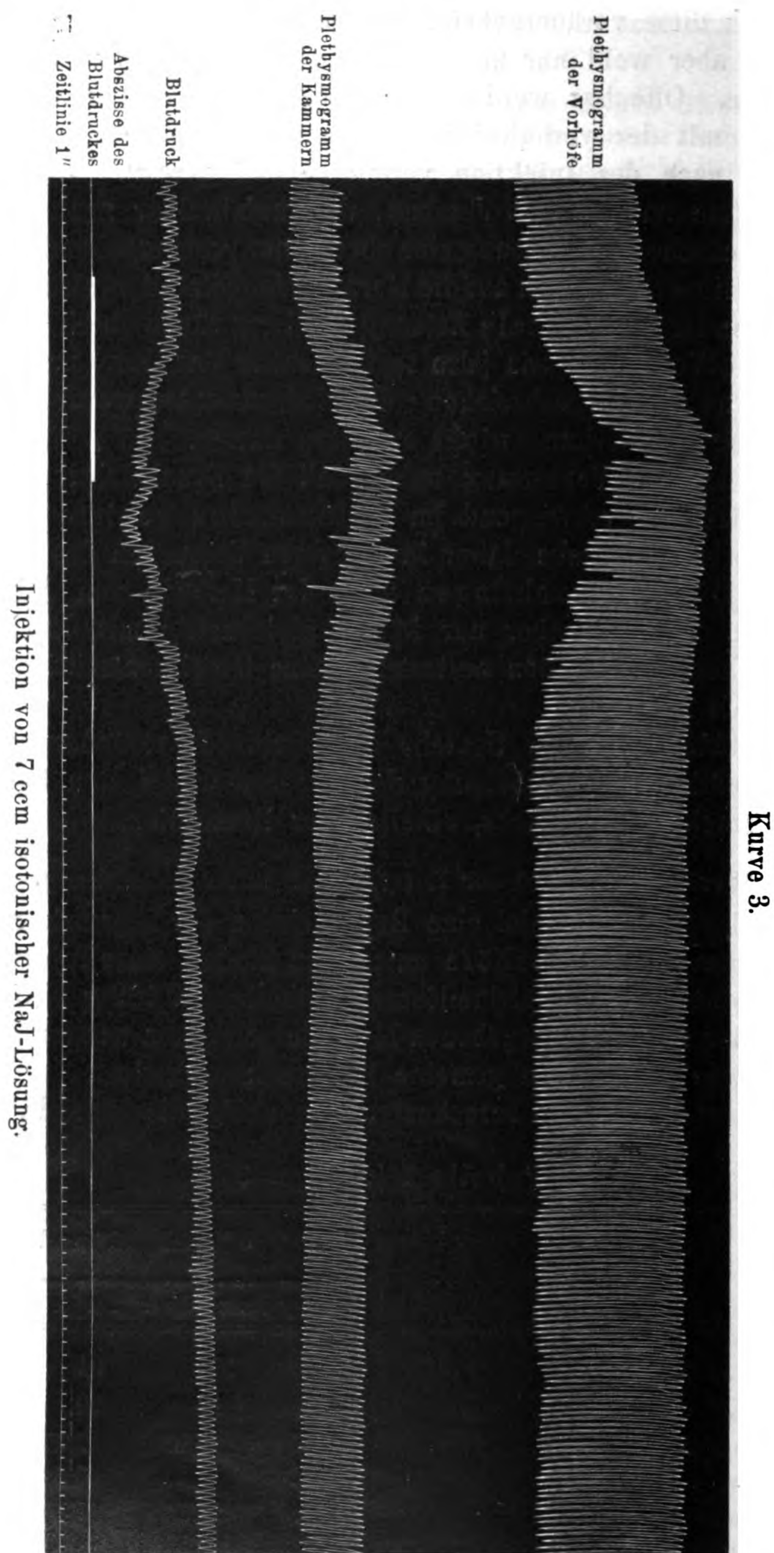
Ich lasse als Beispiel eine Reproduktion der Volumskurven der Herzkammern und Vorhöfe unter dem Einfluß einer Injektion von 7 ccm isotonischer Jodnatriumlösung, enthaltend 0,189 g NaJ folgen, die mit der von mir angegebenen Methode gewonnen wurden. Gleichzeitig wurde auch der allgemeine Blutdruck registriert.

Die aus den Kurven berechneten Werte zeigt die folgende Tabelle.

Tabelle 2 (zu Figur 3).

		Vor	8″ nach	18″ nach	1′40″ nach
		Beginn der Injektion			
Blutdruck in mm Hg		112	100	94	128
Pulse in 10″		20	19	20	20
Schlagvolumen der ccm	Kammern	1,75	1,50	1,75	2,25
	Vorhöfe	0,60	0,50	0,60	0,75
10″ Volumen der ccm	Kammern	35,00	28,50	35,00	45,00
	Vorhöfe	12,00	9,50	12,00	15,00

Kurve 3.



Injektion von 7 ccm isotonischer NaJ-Lösung.

Der Blutdruck zeigt hier wieder das charakteristische Verhalten. Fast unmittelbar nach Beginn der Injektion kommt es zu einer kurzdauernden Drucksenkung, die alsbald von einem länger dauernden Anstieg gefolgt ist.

Betrachten wir das Verhalten der Herzaktion während der kurzen, nur etwa 25 Sekunden andauernden Periode der Drucksenkung, so sehen wir eine ebenso nur vorübergehende Dilatation sowohl der Kammern als auch der Vorhöfe, gekennzeichnet durch das Hinaufrücken der Fußpunkte beider Kurven. 8 Sekunden nach Beginn der Injektion ist das Schlagvolumen der Kammern und Vorhöfe merklich verringert, erreicht aber nach weiteren 10 Sekunden wieder den ursprünglichen Wert. Diese vorübergehende Schwächung der Herzaktion ist in der Tat geeignet, bei sonst gleichbleibenden Verhältnissen zu einer Blutdrucksenkung zu führen. Es ist also die unmittelbar nach Beginn der Injektion von mir beobachtete Blutdrucksenkung wenigstens zum Teil kardialen Ursprunges. Wie ich aber schon oben erwähnt habe, erkläre ich diese nur wenige Sekunden andauernde Verminderung der Herzaktion durch die lokale Reizwirkung der in die Vena jugularis injizierten Lösung auf das Endokard. Auch die nur während dieser Periode in der Kurve sichtbaren Arhythmien dürften gleichen Ursprunges sein.

Betrachten wir aber das Verhalten der Herztätigkeit in der viel länger dauernden Periode der Blutdrucksteigerung, so finden wir, daß die Dilatation zurückgegangen ist, das Schlagvolumen aber eine beträchtliche Vermehrung erfahren hat, die durch die ganze Dauer dieser Periode (bis zum Abklingen der Jodwirkung) anhält. 1 Minute 40 Sekunden nach Beginn der Injektion hat das 10-Sekundenvolumen der Kammern sowohl als auch der Vorhöfe um etwa 30 % zugenommen. Diese Verstärkung der Herzaktion muß bei gleichbleibendem Kontraktionszustand der Blutgefäße unbedingt zu einer Drucksteigerung führen, und ich glaube damit auch die unter Jodwirkung auftretende Drucksteigerung durch die Vergrößerung des Schlagvolumen der Herzkammern erklärt zu haben.

Angriffspunkt der Jodwirkung.

Wo der Angriffspunkt der Jodwirkung liegt, ob es sich um eine Einwirkung auf den Herzmuskel oder auf die Herznerven handelt, konnte ich aus meinen Versuchen bisher nicht entscheiden. Darauf bezügliche Untersuchungen sind noch im Gange.

Zahlreiche klinische Beobachtungen von Fällen von Jodismus nach innerem Gebrauche von Jodpräparaten haben es aber höchst

wahrscheinlich gemacht, daß Jod ein Nervengift ist. Ich erinnere nur an die bekannten Vergiftungserscheinungen, wie Aufregungszustände, Tachykardie usw. Wenn aber das Jod auf die Herznerven wirken sollte, dann könnte es bloß den Sympathicus erregen, denn die Vergrößerung des 10-Sekundenvolumens[1]) könnte höchstens als positiv-inotrope und die geringe Pulsbeschleunigung, die ich bisweilen beobachtete, wenn man sie als spezifische Wirkung gelten lassen will, als positiv-chronotrope Wirkung aufgefaßt werden.

Es ist übrigens eine dem Kliniker wohlbekannte Tatsache, daß gerade Patienten, die eine leichte Erregbarkeit des sympathischen Nervensystems zeigen (meistens sind es jugendliche Individuen), besonders leicht die nervösen Symptome des Jodismus zeigen, während ältere, minder erregbare Patienten weit höhere Dosen ohne Vergiftungserscheinungen ertragen.

Auch zwei experimentelle Arbeiten aus neuerer Zeit scheinen darauf hinzudeuten, daß Jod das sympathische Nervensystem beeinflußt. Venulet und Dmitrowsky[2]) haben durch histologische Untersuchungen beim Tiere festgestellt, daß unter dem Einfluß von Jodkalium schon in den ersten Tagen eine Abnahme der chromaffinen Substanz der Nebenniere stattfindet. Allerdings haben die beiden Autoren, die eine blutdrucksenkende Wirkung des Jodkalium für erwiesen hielten, aus ihren Befunden den wohl nicht ganz berechtigten Schluß gezogen, daß Jod hemmend auf die Adrenalinproduktion wirke. Rahel Hirsch[3]) hat andererseits gefunden, daß in bezug auf den Wärmehaushalt, Jodjodkalium in die Nebenniere injiziert, dieselbe Wirkung hat, wie Adrenalin.

Wenn aber das Jod wirklich den Sympathicus erregt, also ähnliche Wirkungen entfaltet, wie das Adrenalin, dann müßten wir auch eine Wirkung auf die Gefäße erwarten im Sinne einer Konstriktion. Allerdings finden sich in der Pharmakologie zahlreiche Beispiele, daß ein Medikament das Herz stärker beeinflußt als die Gefäße und umgekehrt. In meinen Versuchen mag die Gefäßwirkung quantitativ zu gering gewesen sein, um sich bemerkbar zu machen. Dazu kommt noch, daß eine eventuelle Kontraktion der Blutgefäße bei gleichzeitigem Anstieg des allgemeinen Blutdruckes erst die daraus

---

1) Vergrößerung des Schlagvolumens allein fand ich häufig auch bei Vagusreizung, die aber gleichzeitig auftretende Verlangsamung der Herzschläge bewirkt Verkleinerung des 10-Sekundenvolumens mit konsekutiver Blutdrucksenkung.

2) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. **63**, 463, 1910.

3) Zeitschr. f. exper. Path. **13**, 161, 1913.

resultierende passive Dilatation überwinden müßte, um im Plethysmogramm zum Ausdruck zu kommen. Betrachten wir übrigens Figur 2 bei A, so ist bei beträchtlicher Drucksteigerung nur eine minimale passive Dilatation der Extremität zu konstatieren. Bei sonst gleichbleibendem Kontraktionszustand der Blutgefäße müßte man eine viel stärkere Dilatation erwarten. Vielleicht könnte man ganz allein aus dem Fehlen einer solchen auf einen erhöhten Tonus der Gefäße der Extremität schließen.

Zusammenfassung.

Für die Hauptwirkung des Jod auf den Kreislauf halte ich die bedeutende und verhältnismäßig lang andauernde Erhöhung des Schlagvolumens beider Herzkammern. Diese Wirkung, glaube ich, dürfte das Jodnatrium, wenn auch vielleicht in quantitativ geringerem Maße, auch bei interner Verabreichung beim Menschen ausüben[1]). Die von mir dem Tiere injizierten wirksamen Dosen überschreiten, pro Kilogramm berechnet, die beim Menschen übliche Tagesdosis nicht übermäßig. Die bei intravenöser Injektion gut markierten Blutdruckveränderungen sind aber bei der langsamer eintretenden Wirkung der internen Medikation sicher nicht in demselben Ausmaße zu erwarten, da ja die im hämodynamischen System vorhandenen Ausgleichsmechanismen dann genügend Zeit haben, um ein Veränderung des allgemeinen Blutdruckes zu verhindern. Eine merkliche Blutdruckerhöhung nach Jodgebrauch in den üblichen Dosen ist ja auch bisher beim Menschen noch nicht konstatiert worden.

Diese Erhöhung des Schlagvolumens bedeutet aber, daß mit jedem Herzschlage eine vermehrte Blutmenge in das arterielle System entleert wird, und die direkte Folge davon ist eine Beschleunigung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes. Damit wäre aber der günstige Einfluß der Jodtherapie bei Arteriosklerose vollkommen aufgeklärt. Denn bei Arteriosklerose kommt es durch die Gefäßerkrankung zu einer Verlangsamung der Blutströmung, und die funktionellen Störungen beruhen, so lange sich noch keine irreparablen organischen Veränderungen etabliert haben, auf verminderter Durchblutung der Organe. Dieser Strömungsverlangsamung wirkt aber das Jod direkt entgegen.

Andererseits muß zugegeben werden, daß durch diese Wirkung das Jod zumindestens die Tendenz hat, den Blutdruck zu steigern,

1) Da das Jod rasch nach der Aufnahme per os im Harn und Speichel erscheint, muß es auch sehr rasch ins strömende Blut gelangen, wo es eine ähnliche Wirkung entfalten kann, wie bei der intravenösen Injektion.

wenn auch aus den oben angeführten Gründen diese Drucksteigerung tatsächlich nicht eintreten muß. Bei jenen Fällen von Arteriosklerose aber, die an und für sich schon hohen Blutdruck aufweisen, bei denen sich aber meistens auch schon organische Veränderungen, vor allem der Nieren vorfinden, wäre die Jodtherapie dann kontraindiziert.

Aber auch noch eine andere bekannte Wirkung des Jod bei innerem Gebrauche würde ich rein hämodynamisch erklären. Ich meine seine »resorbierende« Wirkung auf gewisse Krankheitsprodukte, sowie seine über jeden Zweifel erhabene günstige Wirkung bei gewissen chronischen Infektionskrankheiten (Lues, Tuberkulose mit Drüsenschwellungen[1]), Caries usw.). Durch Beschleunigung der Blutzirkulation und konsekutive bessere Durchblutung der erkrankten Organe wird allein schon sicher jede Resorption befördert und bei Infektionskrankheiten die Autoimmunisierung erleichtert. Daher der günstige Erfolg. Die ohnehin schlecht begründete Hypothese von einer spezifischen Wirkung des Jod auf Krankheitserreger und Krankheitsprodukte könnten wir dann fallen lassen.

Anhang.

Über die Wirkung der Bromsalze auf den Kreislauf.

Ich will hier noch erwähnen, daß ich auch Versuche über die Einwirkung der Bromsalze auf den Kreislauf gemacht habe. Unter den oben beschriebenen Versuchsbedingungen habe ich bei Katzen isotonische Bromnatriumlösungen (1,5 g NaBr in 100 ccm destilliertem Wasser) intravenös injiziert. Ich habe aber im akuten Tierversuch durch Injektion von Mengen bis zu 8 ccm niemals einen nennenswerten Effekt auf den Kreislauf gesehen.

Die folgende Kurve (Figur 4) zeigt die Wirkung einer solchen Injektion auf den Blutdruck. Gleichzeitig wurde auch das Volumen einer Extremität registriert.

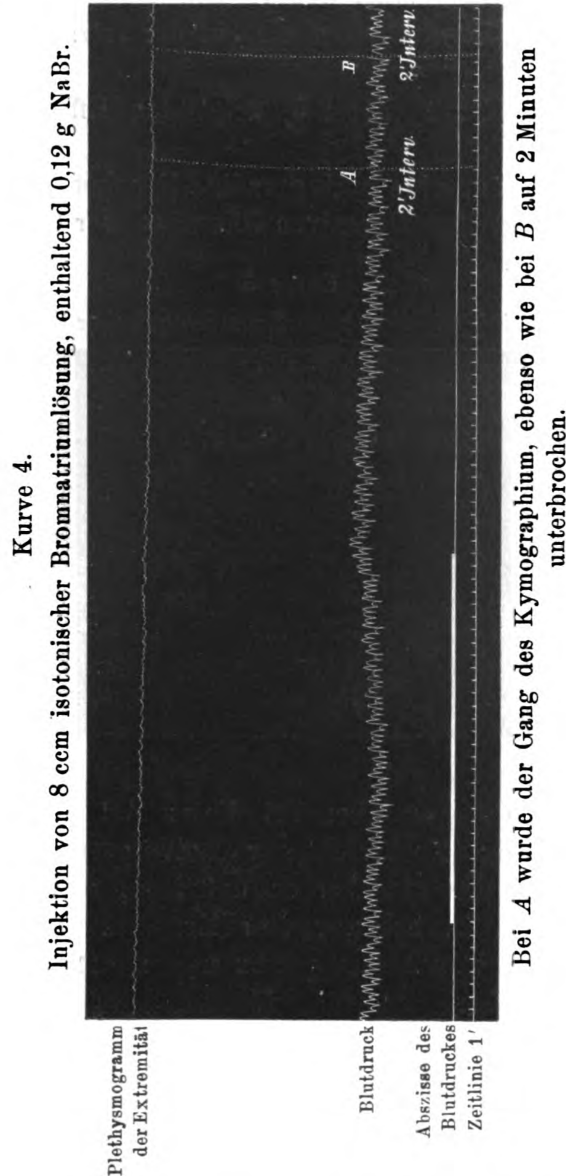
Wie man sieht, wurde der Blutdruck kaum beeinflußt, die Pulsfrequenz blieb unverändert.

In anderen Versuchen habe ich stärker konzentrierte (10 und 20 %ige) Bromnatriumlösungen injiziert, wobei die injizierte Lösung bis 1,6 g Bromnatrium enthielt. Nach solchen Injektionen sinkt der Blutdruck ganz bedeutend, doch erhielt ich im Kontrollversuch mit

1) Die Wirkung des Lebertrans z. B. beruht ja auch nur auf seinem Jodgehalt.

der gleichen Menge äquimolekularer Kochsalzlösung fast quantitativ denselben Effekt. Es liegt also keine spezifische Bromwirkung vor.

Da das Brom bekanntlich die Erregbarkeit der motorischen Gehirnzentren herabsetzt, zog ich auch die Möglichkeit einer Beein-



Kurve 4.
Injektion von 8 ccm isotonischer Bromnatriumlösung, enthaltend 0,12 g NaBr.

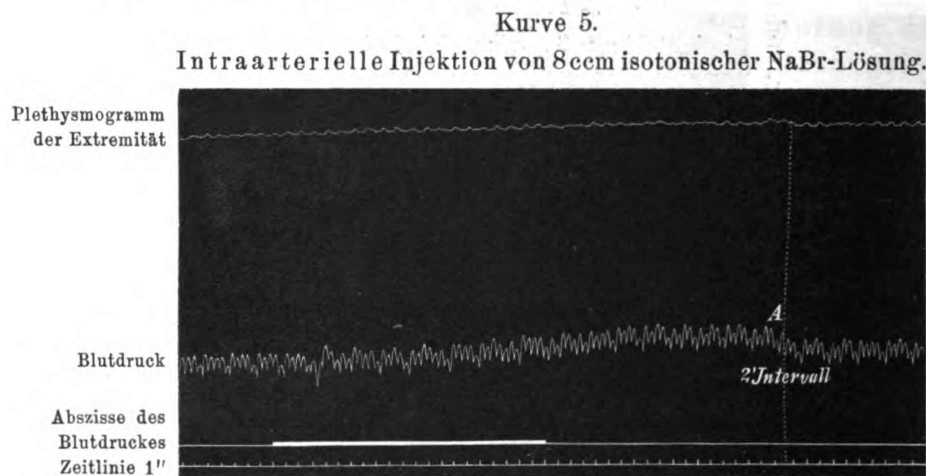
Bei *A* wurde der Gang des Kymographium, ebenso wie bei *B* auf 2 Minuten unterbrochen.

flussung der Vasomotorenzentren in Betracht. Um eine solche, vorwiegend zentrale Wirkung zu erzielen, habe ich auch einige Male einen anderen Modus der Injektion gewählt. Ich habe nämlich isotonische Bromnatriumlösungen intraarteriell in die Carotis com-

munis in der Richtung gegen das Hirn injiziert. Vorher wurden einige Seitenäste, die die Thyreoidea und die Muskulatur versorgen, sowie die Carotis externa unterbunden. Ich nahm an, daß bei der Injektion jetzt der größte Teil der Flüssigkeit durch die intakte Arteria carotis interna direkt dem Großhirn zufließt und auf dieses in relativ größerer Konzentration als bei der intravenösen Injektion einwirken kann.

Die folgende Kurve (Figur 5) zeigt den Effekt einer solchen Injektion.

Es zeigt sich nur eine geringgradige Drucksteigerung, begleitet von einer ebenso geringen passiven Dilatation der Gefäße der Extre-



Kurve 5.
Intraarterielle Injektion von 8 ccm isotonischer NaBr-Lösung.

mität, welche Wirkungen aber bei dieser Art der Injektion auch durch physiologische Kochsalzlösung hervorgerufen werden. Aus meinen Versuchen geht also hervor, daß Bromnatrium in den gewählten Dosen bei kurzdauernder Einwirkung keinen Einfluß auf Blutdruck, Pulsfrequenz und Kontraktionszustand der Gefäße ausübt.

XI.

Aus der Medizinischen Klinik in Göttingen.
(Direktor: Prof. Dr. C. Hirsch.)

Der Einfluß des vegetativen Nervensystems auf das Blutbild.

Von
Professor Dr. Fr. Port und Dr. Brunow.

Die Krankenbeobachtung hat gezeigt, daß die Leukocyten bei manchen Erkrankungen ganz bestimmte Veränderungen in ihren Prozentverhältnissen und absoluten Werten erfahren. So findet man, um nur einige Beispiele zu erwähnen, eine Vermehrung der eosinophilen Zellen beim Asthma bronchiale, bei zahlreichen Dermatosen, bei den Wurmkrankheiten, umgekehrt eine Verminderung bei fast allen bakteriellen Infektionskrankheiten. Bei Morbus Basedowii weisen die Lymphocyten eine Vermehrung auf, bei septischen Prozessen und den meisten Infektionskrankheiten die polymorphkernigen Neutrophilen. Auch im Tierexperiment hat man ähnliche Gesetzmäßigkeiten gefunden; auch hier kann man nachweisen, daß manche Gifte einen ganz bestimmten Einfluß auf das Blutbild ausüben. Die Ansichten über die funktionelle Bedeutung dieser Erscheinung sind noch sehr geteilt. Wir möchten auf diese Frage nicht näher eingehen. Unsere Untersuchungen beschäftigen sich vielmehr mit der Art und Weise, wie dieses gesetzmäßige Verhalten zustande kommt. Bekanntlich erklärt man die Verschiebungen des Blutbildes durch eine direkte Einwirkung der körperfremden Substanzen auf die Leukocyten, durch eine sogenannte positive und negative Chemotaxis. Neuerdings ist nun von Bertelli, Falta und Schweeger behauptet worden, daß dieser chemotaktische Vorgang durch das vegetative Nervensystem vermittelt wird; sie glauben, daß schon normalerweise den Drüsen mit innerer Sekretion, deren Produkte fast alle bestimmte

Affinitäten zum vegetativen Nervensystem aufweisen, ein wichtiger Einfluß auf die Regulation der Blutbildung und Blutverteilung zukommt, und daß auch die sogenanten leukotaktischen Substanzen elektive Beziehungen zu den verschiedenen Abschnitten des vegetativen Nervensystems besitzen. Der chemotaktische Reiz soll parallel verlaufen mit Tonusschwankungen im vegetativen Nervensystem, die zu einer Funktionsänderung der blutbildenden Organe führen.

Unter dem vegetativen oder autonomen Nervensystem versteht man nach H. H. Meyer im allgemeinen die Nerven, welche die unwillkürlichen Muskeln motorisch und die Drüsen sekretorisch und zwar fördernd oder hemmend versorgen; sie sind charakterisiert durch die Synapse, in der ein vom Zentralnervensystem herkommendes Neuron mit der Ganglienzelle eines efferenten, zum Erfolgsorgan ziehenden Neurons zusammentrifft. Zwischen Zerebrospinalachse und Erfolgsorgan ist immer ein und nur ein Ganglion eingeschaltet, so daß also der Weg, für den für die Körpermuskulatur ein Neuron genügt, hier immer aus zwei Neuronen zusammengesetzt ist, einem präganglionären und einem postganglionären. Alle Synapsen des gesamten vegetativen Nervensystems werden, wie Langley gezeigt hat, durch Nikotin elektiv erst erregt und dann gelähmt. Die Fasern des vegetativen Nervensystems nehmen ihren Ursprung in vier räumlich voneinander getrennten Gebieten der Zerebrospinalachse: 1. im Mittelhirn mit dem Occulomotorius verlaufend (mesencephaler Abschnitt), 2. in der Medulla oblongata mit dem Facialis, Glossopharyngeus und Vagus verlaufend (bulbärer Abschnitt), 3. aus dem Dorsolumbalmark (thorakaler oder dorsolumbaler Abschnitt), 4. aus dem Sakralmark mit dem Nerv. pelvicus verlaufend (sakrale Abschnitt). Die dorsolumbale Abteilung wird schlechthin sympathisches System bezeichnet, da sie Faserzüge enthält, die den Grenzstrang passieren. Die drei anderen Abteilungen bilden das sogenannte parasympathische System, eine Bezeichnung, die jüngst von Langley vorgeschlagen und jetzt fast allgemein angenommen worden ist. Von pharmakologischer Seite wird von funktionellen Gesichtspunkten aus ein prinzipieller Gegensatz der beiden Systeme angenommen. Das sympathische System wird mit dem Adrenalin reizbaren, das parasympathische mit dem Muskarin-Atropin empfindlichen identifiziert. Gegen diese Einheitlichkeit des sympathischen Systems und die Einheitlichkeit der drei anderen Abschnitte des vegetativen Nervensystems sowie den durchgängigen Antagonismus beider hat sich jüngst Lewandowsky gewendet; er warnt davor, pharmakologische Einheiten als anatomische oder physiologische hinzustellen. Auch Langley ist gegen die systematische Zweiteilung nach funktionellen Gesichtspunkten. Ebenso spricht sich Kraus dahin aus, daß der von H. H. Meyer und seinen Schülern supponierte Antagonismus auf ein gewisses Maß zu reduzieren ist. Dagegen halten H. H. Meyer und Heubner an demselben fest.

Da die bisherigen Untersuchungen über den Einfluß des vegetativen Nervensystems auf das Blutbild, deren Nachprüfung und Ergänzung wir uns zur Aufgabe gestellt hatten, auf dieser pharmakologischen Gegenüberstellung basieren, so war es für uns von selbst

gegeben, derselben zu folgen. Bertelli, Falta und Schweeger stellen im weiteren Ausbau des Antagonismus zwischen sympathischem und parasympathischem Nervensystem dem sympathikotonischen Typus des Blutbildes den parasympathikotonischen gegenüber; ersterer soll charakterisiert sein durch neutrophile Hyperleukocytose mit Hyp- bzw. Aneosinophilie, letzterer durch absolute Vermehrung der mononukleären Zellen und mehr oder weniger ausgesprochene Hypereosinophilie, meist mit konsekutivem Umschlag in ein neutrophiles aneosinophiles Blutbild. Der Ausgangspunkt für die Untersuchungen über den Einfluß des vegetativen Nervensystems auf das Blutbild war für Bertelli, Falta und Schweeger im wesentlichen die Beobachtung, daß nach Adrenalininjektionen eine Verminderung, ja sogar ein völliges Verschwinden der eosinophilen Zellen eintritt. Von dieser Tatsache kann man sich beim Menschen und im Tierexperiment jederzeit überzeugen. An dieser Beobachtung ist nicht zu zweifeln; sie wurde auch von verschiedenen Nachuntersuchungen bestätigt so von Schwenker und Schlecht, sowie von Skórczewski und Wasserberg. Da nun bekanntlich Adrenalin eine Substanz ist, die eine außerordentliche Wirkung auf die Erfolgsorgane sympathischer Nerven ausübt, hat man auch die Verminderung der eosinophilen Zellen nach Adrenalininjektionen als eine auf dem Weg über das sympathische Nervensystem zustande kommende Erscheinung aufgefaßt. Ob dieser Schluß berechtigt ist, soll vorerst offen gelassen werden. Bekanntlich gibt es nun Gifte, die eine dem Adrenalin gerade entgegengesetzte Wirkung ausüben; als solche Antagonisten des Adrenalins sind vor allem Stoffe aus der Cholingruppe zu nennen, die ihre Wirkung an Erfolgsorganen des parasympathischen Nervensystems entfalten. Als eine der Adrenalinwirkung entgegengesetzte Erscheinung müßte, falls das vegetative Nervensystem von Einfluß auf das Blutbild ist und der funktionelle Antagonismus zwischen sympathischem und parasympathischem Nervensystem zu Recht besteht, durch Pilokarpin eine Eosinophilie eintreten. Bertelli, Falta und Schweeger haben denn auch nach Pilokarpininjektion zuerst eine Vermehrung, dann allerdings ein Verschwinden der Eosinophilen gefunden. Übrigens hat bereits Neusser eine Zunahme der eosinophilen Zellen nach Pilokarpininjektion beschrieben. Die Befunde von Bertelli, Falta und Schweeger sind von späteren Untersuchern nicht bestätigt worden. Schwenker und Schlecht haben bei ihren Pilokarpinversuchen gefunden, daß beim Hund eine nennenswerte Veränderung des eosinophilen Blutbildes nicht auftritt. Es erfolgten leichte Schwankungen nach oben und unten, die jedoch die normalen Grenzen keineswegs überschritten. Beim Meer-

schweinchen trat nach der Injektion kleiner und großer Pilokarpindosen eine periphere Eosinophilie nicht auf. Sie beobachteten in den meisten Versuchen ein völliges Verschwinden der eosinophilen Zellen. Nach Skórczewski und Wasserberg tritt nach Pilokarpininjektion rasch eine Lymphocytose auf, welche sich schon nach drei Stunden zurückzubilden pflegt. Eine Zunahme der eosinophilen Leukocyten konnten sie nicht feststellen; im Gegenteil, es entstand eine Abnahme. Aschenheim und Pomono haben die Wirkung des Pilokarpins auf das Blutbild bei Kindern studiert. Ihre Untersuchungen haben ergeben, daß beim Menschen Injektionen von nicht toxischen Dosen keine einheitliche Beeinflussung des Blutbildes hervorrufen. Bei den Eosinophilen fand sich zu einem wechselnden Zeitpunkt stets — bis auf einen Fall — ein geringes Ansteigen der Prozent- und absoluten Zahlen. In einem Falle, bei welchem die toxische Dosis erreicht wurde, trat eine Verminderung der Eosinophilen und Lymphocyten, Ansteigen der Neutrophilen ein. Die Lymphocyten ließen sonst kein konstantes Verhalten erkennen.

Neben dem Verhalten der eosinophilen Zellen hat man bei diesen Versuchen auch das der übrigen Leukocytenformen, namentlich der Lymphocyten und neutrophilen Leukocyten eingehender verfolgt. Frey konnte zeigen, daß Adrenalininjektionen beim Kaninchen und Meerschweinchen unmittelbar gefolgt sind von einem beträchtlichen Anstieg der Lymphocyten, daß es aber auch nach Pilokarpininjektionen zu einer starken Lymphocytose kommt. Übrigens wurde bereits von Harvey festgestellt, daß sowohl Pilokarpin wie Adrenalin Lymphocytose hervorzurufen vermag. Auf Grund der gleichsinnigen Wirkung von Adrenalin und Pilokarpin auf die Lymphocyten hält Frey den Antagonismus zwischen sympathischem und parasympathischem Nervensystem in bezug auf die Leukocyten des Blutes für erledigt. Er glaubt, daß der zu beobachtende Effekt durch eine mechanische Mobilisierung von lymphoiden Zellen in der Milz zu erklären ist und nimmt mit Harvey an, daß die Reizung der glatten Muskulatur der Milz die Ursache der mechanischen Austreibung der Lymphocyten aus der Milz ist.

Wir haben nun zunächst den Einfluß von Adrenalin- und Pilokarpininjektionen auf das Blutbild einer Nachprüfung unterzogen. Die Versuche wurden an Hunden vorgenommen und zwar wurden alle Injektionen subkutan ausgeführt. Über das normale Blutbild der Hunde liegen bereits eingehende Untersuchungen vor. Wir fanden bei unseren Hunden im allgemeinen die Gesamtzahl der Leukocyten etwas höher als von anderen Autoren (Bertelli, Falta und Schweeger,

Klieneberger und Carl, Schittenhelm, Weichardt und Grisshammer) angegeben wird. Die Prozentzahlen waren aber ziemlich die gleichen. Bei einem Hund bestand eine starke Eosinophilie; eine solche wird nicht selten bei Hunden mit Eingeweidewürmern beobachtet. Die Zählungen wurden in regelmäßigen Abständen vorgenommen, und zwar wurden in einigen Versuchen je 500 Leukocyten ausgezählt; in den meisten jedoch je 1000. Auf allen Tabellen sind die Übergangszellen fortgelassen.

Das Resultat eines Adrenalinversuches zeigt Tabelle 1. Es trat in der sogenannten ersten Phase (nach $^1/_2$ Stunde) eine Vermehrung der Lymphocyten ein, die langsam einer Verminderung Platz machte, ein Befund, wie ihn auch Frey beschrieben hat; außerdem war in der ersten Phase eine leichte Verminderung der eosinophilen Zellen nachweisbar, die aber dann wieder zur Norm zurückkehrten; erst nach $7^1/_2$ Stunden setzte eine Verminderung der Eosinophilen ein, die nach 24 Stunden noch erheblicher war und nach 32 Stunden zu völligem Verschwinden der eosinophilen Zellen geführt hat. Letztere hielt längere Zeit an. Ein deutlicher Einfluß auf die Lymphocyten konnte in der zweiten Phase nicht festgestellt werden.

Tabelle 1.

Größerer Hund, 6,8 kg. Adrenalin 5 mg = 0,735 pro Kilogramm.

Datum	Zeit	Gesamtzahl	Polymorphk.		Lymphocyten		Eosinophile	
			absol.	%	absol.	%	absol.	%
5. VI. 13	$9^3/_4$ h	19 200	13 210	68,8	4 186	21,8	883	4,6
	$10^1/_4$ h	21 800	14 737	67,6	5 624	25,8	610	2,8
	$11^1/_2$ h	22 600	16 046	71,0	4 294	19,0	814	3,6
	$12^1/_2$ h	22 000	16 720	76,0	3 888	16,2	816	3,4
	3 h	25 000	19 800	79,2	3 700	14,8	750	3,0
	$5^1/_4$ h	26 200	21 536	82,2	3 458	13,2	314	1,2
6. VI. 13	$9^1/_2$ h	35 000	29 120	83,2	4 750	13,6	210	0,6
	$6^1/_4$ h	41 600	36 941	88,8	3 910	9,4	0	0
7. VI. 13	$9^1/_4$ h	32 800	27 552	84,0	4 592	14,0	0	0
	$6^1/_2$ h	24 000	19 536	81,4	3 742	15,6	144	0,6
8. VI. 13	$11^1/_2$ h	29 200	22 951	78,6	5 139	17,6	292	1,0
9. VI. 13	$12^1/_2$ h	32 800	20 270	61,8	9 905	30,2	459	1,4
	$6^1/_2$ h	35 000	22 540	64,4	9 345	26,7	630	1,6

Was die Pilokarpinversuche anbetrifft, so konnten wir tatsächlich bei entsprechenden Dosen eine Vermehrung sowohl der Eosinophilen wie der Lymphocyten feststellen, und zwar trat diese sehr bald — bereits 15 Minuten — nach der Injektion ein. Die

Eosinophilie war etwa nach einer Stunde am ausgesprochensten. Aus Tabelle 2 geht dieses Verhalten sehr deutlich hervor; dieser Hund bekam 0,0015 g Pilokarpin pro Kilogramm Körpergewicht. Auch auf Tabelle 3 ist die Vermehrung der Eosinophilen und Lymphocyten nach etwa einer Stunde deutlich ausgesprochen. Diese Tabelle ist insofern besonders lehrreich, als bei diesem Hund schon von Anfang an eine wesentliche Vermehrung der Eosinophilen bestand; trotzdem trat nach der Pilokarpininjektion eine weitere Steigerung der Zahl der Eosinophilen ein. In diesem Falle betrug die Dosis Pilokarpin 0,0008 g pro Kilogramm Körpergewicht. Daß die Höhe der Dosis

Tabelle 2.

Hündin, 6,5 kg. Pilokarpin 0,01 g = 0,0015 pro Kilogramm.

Datum	Zeit nach d. Injektion	Gesamtzahl	Polymorphk. absol.	Polymorphk. %	Lymphocyten absol.	Lymphocyten %	Eosinophile absol.	Eosinophile %
6. IX. 13		15 500	10 354	66,8	3 906	25,2	1 240	8,0
	15 Min.	23 300	14 073	60,4	7 270	31,2	1 957	8,4
	30 »	20 200	12 039	59,6	6 141	30,4	2 020	10,0
	50 »	21 100	13 082	62,0	5 022	23,8	2 996	14,2
	75 »	20 700	13 538	65,4	4 761	22,4	2 401	11,6
	135 »	18 800	12 145	64,6	4 625	24,6	2 030	10,8
	180 »	16 800	12 566	74 8	3 091	18,4	1 142	6,8
	300 »	12 900	9 132	70,8	2 709	21,0	1 058	8,2

Tabelle 3.

Große Hündin, 24,5 kg. Pilokarpin 0,02 g = 0,0008 pro Kilogramm.

Datum	Zeit nach d. Injektion	Gesamtzahl	Polymorphk. absol.	Polymorphk. %	Lymphocyten absol.	Lymphocyten %	Eosinophile absol.	Eosinophile %
11. IX. 13	0 Min.	16 800	10 282	61,2	3 158	18,8	3 360	20,0
	30 »	16 200	9 202	56,8	3 564	22,0	3 434	21,2
	60 »	23 200	14 894	64,2	3 944	17,0	4 361	18,8
	105 »	11 000	7 612	69,2	1 276	11,6	1 672	15,2
	165 »	9 800	7 291	74,4	1 156	11,8	1 352	13,8
	300 »	18 800	13 160	70,0	3 854	20,5	1 786	9,5
	420 »	16 400	11 070	67,5	3 526	21,5	1 804	11,0
12. IX. 13	23 Stdn.	16 800	10 562	65,2	3 158	18,8	2 688	16,0
14. IX. 13	72 »	12 600	6 653	52,8	3 158	30,4	2 117	16,8

von Einfluß ist, geht wohl aus zwei weiteren Versuchen (Tabelle 4 und 5) hervor, bei denen 0,0007 g pro Kilogramm Körpergewicht injiziert wurden. Es trat nach einer Stunde bzw. nach 3 1/2 Stunden

Tabelle 4.

Hund, 6,9 kg. Pilokarpin 0,005 g = 0,0007 pro Kilogramm.

Datum	Zeit	Gesamt-zahl	Polymorphk. absol.	Polymorphk. %	Lymphocyten absol.	Lymphocyten %	Eosinophile absol.	Eosinophile %
11. III. 13	11 h	23 200	15 938	68,7	5 522	23,8	1 044	4,5
	12 h	31 000	19 716	63,6	9 734	31,4	992	3,2
	3 h	30 000	21 900	73,0	6 180	20,6	720	2,4
	6 h	30 400	20 070	72,6	6 384	21,0	851	2,8
12. III. 13	10½ h	17 600	10 472	59,5	5 896	23,5	798	4,5

Tabelle 5.

Hund, 14 kg. Pilokarpin 0,01 g = 0,0007 pro Kilogramm.

Datum	Zeit nach d. Injektion	Gesamt-zahl	Polymorphk. absol.	Polymorphk. %	Lymphocyten absol.	Lymphocyten %	Eosinophile absol.	Eosinophile %
20. VI. 12		13 300	7 448	56,0	4 389	33,0	931	7,0
	45′	9 200	4 692	51,0	3 588	39,0	690	7,5
	2 h	15 800	10 349	65,5	4 266	27,0	869	5,5
	3½ h	34 400	23 564	68,5	8 772	25,5	1 720	5,0
	5 h	24 440	16 714	68,5	5 856	24,0	1 342	5,5

eine Vermehrung der Lymphocyten ein; aber die Eosinophilen zeigten nur in dem einen Fall (Tabelle 5) eine Vermehrung. Die Resultate unserer Pilokarpinversuche stehen also im Gegensatz zu denen von Schlecht und Schwenker, trotzdem die gleichen Dosen bei den gleichen Versuchstieren injiziert wurden. Eine Erklärung dafür können wir nicht geben.

Bekanntlich wirkt dem Pilokarpin entgegengesetzt das Atropin, das aber ebenfalls ein parasympathikotropes Gift darstellt; es wirkt jedoch lähmend auf das parasympathische Nervensystem, während das Pilokarpin im Gegensatz dazu erregend einwirkt. Theoretisch muß also nach Atropininjektionen eine Verminderung der Eosinophilen und Lymphocyten eintreten. Bertelli, Falta und Schweeger fanden beim Hund mit höheren Dosen (0,0014 bzw. 0,0029 pro Kilogramm) nach 5 Stunden bzw. 1½ Stunden ein völliges Verschwinden der eosinophilen Zellen, während die Lymphocyten keine nennenswerte Veränderung zeigten. Skórczewski und Wasserberg haben beim Menschen 2 bzw. 24 Stunden nach der Atropininjektion untersucht und keine Änderung feststellen können. Frey hat seine Versuche an Kaninchen vorgenommen und keine großen Ausschläge bekommen; es hat dies wohl, wie er selbst schreibt, seinen Grund

in der raschen Zerstörung des Atropins im Kaninchenorganismus. In allen unseren Atropinversuchen ist eine Verminderung der Eosinophilen nachweisbar, und zwar war wieder die Höhe der Dosis auf die Stärke und die Schnelligkeit des Eintritts von Einfluß. Auf Tabelle 6 (Dosis 0,0004 pro Kilogramm) ist eine Verminderung der Eosinophilen nach 5 Stunden bemerkbar; auf Tabelle 7 und 8 (Dosis 0,0007 g bzw. 0,0008 pro Kilogramm) nach 3 Stunden; auf Tabelle 9 (Dosis 0,003) bereits nach 2 Stunden. In drei Versuchen (VI, VII und IX) ist eine z. T. vor der Hypeosinophilie eintretende und rasch vorübergehende Verminderung der Lymphocyten zu bemerken. Auf Tabelle 8 fehlt sie.

Tabelle 6.

Hund, 24,5 kg. Atropin 0,01 g = 0,0004 pro Kilogramm.

Datum	Zeit nach d. Injektion	Gesamtzahl	Polymorphk.		Lymphocyten		Eosinophile	
			absol.	%	absol.	%	absol.	%
14. IX. 12		12 600	6 653	52,8	3 843	30,4	2 117	16,8
	30′	15 800	9 322	59,0	4 076	25,8	2 370	15,0
	2 h	11 800	7 363	62,4	2 313	19,6	2 124	18,0
	3 h	14 800	8 939	60,4	3 286	22,2	2 575	17,4
	5 h	17 600	12 707	72,2	3 168	18,0	1 725	9,8
	8 h	16 200	11 729	72,4	2 851	17,6	1 620	10,0

Tabelle 7.

Hund, 14 kg. Atropin 0,01 g = 0,0007 pro Kilogramm.

Datum	Zeit nach d. Injektion	Gesamtzahl	Polymorphk.		Lymphocyten		Eosinophile	
			absol.	%	absol.	%	absol.	%
13. VI. 12		10 800	5 054	46,8	4 946	45,8	518	4,8
	10′	7 800	4 150	53,2	2 870	36,8	655	8,4
	70′	10 100	5 151	51,0	3 939	39,0	707	7,0
	190′	10 800	7 301	67,6	3 067	28,4	216	2,0

Tabelle 8.

Hund, 6,5 kg. Atropin 0,005 g = 0,0008 pro Kilogramm.

Datum	Zeit nach d. Injektion	Gesamtzahl	Polymorphk.		Lymphocyten		Eosinophile	
			absol.	%	absol.	%	absol.	%
9. IX. 12		22 400	16 666	74,4	3 400	20,4	1 165	5,2
	1 h	27 800	18 237	65,6	5 471	30,0	1 223	4,4
	3 h	22 800	17 647	77,4	3 882	20,2	547	2,4
	5 h	29 600	23 680	80,0	4 262	18,0	592	2,0
	7 h	8 2400	22 862	80,5	3 886	17,0	710	2,5

Tabelle 9.

Großer Hund, 6,9 kg. Atropin 0,020 g = 0,003 pro Kilogramm.

Datum	Zeit	Gesamtzahl	Polymorphk. absol.	Polymorphk. %	Lymphocyten absol.	Lymphocyten %	Eosinophile absol.	Eosinophile %
6. III. 13	$10^1/_2$ h	18 400	13 542	73,6	3 128	17,0	1 325	7,2
	$12^3/_4$ h	16 000	12 432	77,7	2 175	17,5	288	1,8
	$3^1/_4$ h	16 000	12 592	78,7	1 901	15,1	272	1,7
	$5^1/_2$ h	24 600	18 302	74,4	4 920	20,0	394	1,6
	$6^3/_4$ h	21 200	14 628	69,0	3 660	23,6	551	2,6
7. III. 13	$9^3/_4$ h	13 600	8 160	60,0	2 676	32,8	598	4,4
8. III. 13	$10^1/_4$ h	18 600	11 625	62,5	3 743	32,2	707	3,8

Wir haben weiter den Einfluß von Cholinum hydrochloricum, einer ausgesprochen parasympathikotropen Substanz, auf das Blutbild untersucht. Bertelli, Falta und Schweeger fanden in dem einen ihrer Versuche (Dosis 0,06 pro Kilogramm) keine Vermehrung der Eosinophilen in der ersten Phase; dagegen in der zweiten Phase eine Aneosinophile, im zweiten Versuche (Dosis 0,12 pro Kilogramm) Vermehrung der Eosinophilen in der ersten Phase. In unserem Versuche (Dosis 0,004 pro Kilogramm, Tabelle 10) war nach einer Stunde eine Vermehrung der Eosinophilen und Lymphocyten ums Doppelte nachweisbar, die jedoch nach 2 Stunden bereits wieder verschwunden war. Die Dosis, die wir injizierten, war allerdings sehr niedrig.

Tabelle 10.

Hund, 5,4 kg. Cholin. hydrochl. 0,02 g = 0,0037 pro Kilogramm.

Datum	Zeit	Gesamtzahl	Polymorphk. absol.	Polymorphk. %	Lymphocyten absol.	Lymphocyten %	Eosinophile absol.	Eosinophile %
12. VII. 13	10 h	28 000	20 888	74,6	5600	20,0	560	2,0
	11 h	32 800	23 347	72,4	7085	21,6	1246	3,8
	12 h	27 000	19 710	73,0	5670	21,0	746	2,8
	1 h	33 000	25 146	76,2	6270	19,0	924	2,8
	3 h	25 600	19 251	75,2	5171	20,2	666	2,6
	5 h	29 000	22 040	76,0	6032	20,8	464	1,6
	7 h	30 200	22 408	74,2	6402	21,2	664	2,2
13. VII. 13	10 h	22 800	17 793	77,6	3674	16,2	866	3,8

Unsere bisherigen Versuche würden also hinsichtlich der Eosinophilen für einen Einfluß des vegetativen Nervensystems auf das Blutbild und einen bestehenden Antagonismus zwischen sympathischem und parasympathischem Nervensystem sprechen, dagegen nicht hin-

sichtlich der Lymphocyten, da sowohl nach der Injektion von Adrenalin wie Pilokarpin und Cholin eine Vermehrung der Lymphocyten eintrat. Der Adrenalinversuch fällt überhaupt gewissermaßen aus dem Schema heraus, indem im allgemeinen die Zahl der Lymphocyten der der Eosinophilen parallel ging. Auch in unseren späteren Versuchen kehrt dieses Verhalten immer wieder. Bei Krankheiten ist bekanntlich ein solches Parallelgehen der Eosinophilen und Lymphocyten nicht bemerkbar. So findet man z. B. sehr häufig beim Morbus Basedowii trotz starker Lymphocytose eine Verminderung, ja völliges Fehlen der Eosinophilen. Für die Neutrophilen konnte in unseren Versuchen ein gesetzmäßiges Verhalten nicht festgestellt werden.

Wir prüften ferner ein Gift, von welchem angenommen wird (H. H. Meyer), daß es die Zentren des parasympathischen Nervensystems erregt, nämlich das Veratrin. Veratrin löst außer den bekannten Wirkungen an der quergestreiften Muskulatur bei Säugetieren auch Erscheinungen an den Drüsen und dem Verdauungskanal aus, die in Speichelfluß, Ekel, Erbrechen, reichlichen Stuhlentleerungen bestehen, und in bezug auf ihr Zustandekommen durch Vermittelung von Nerven-, Muskel- oder Drüsenelementen noch nicht genauer untersucht sind (Schmiedeberg). Nach H. H. Meyer erregt es, wie schon erwähnt, die Zentren des parasympathischen Nervensystems. In zwei mit verschieden hohen Dosen vorgenommenen Versuchen (Tabelle 11 und 12, Dosis 0,0005 bzw. 0,0011 pro Kilogramm) war nach 3 Stunden eine Verminderung sowohl der Eosinophilen als der Lymphocyten nachweisbar; dieselbe nahm in den folgenden Stunden noch zu und blieb auch am ganzen folgenden Tage noch bestehen. In dem einen Versuch (Tabelle 12) waren die eosinophilen Zellen nach 24 Stunden vollkommen aus dem Blute verschwunden. Es zeigte

Tabelle 11.

Hündin, 4,4 kg. Veratrin 0,0025 g = 0,0005 pro Kilogramm.

Datum	Zeit	Gesamtzahl	Polymorphk. absol.	Polymorphk. %	Lymphocyten absol.	Lymphocyten %	Eosinophile absol.	Eosinophile %
3. VI. 13	$9^{1}/_{4}$ h	22 200	10 079	45,4	9 100	41,0	2 220	10,0
	$12^{1}/_{4}$ h	26 600	17 450	65,6	6 810	25,6	1 436	5,4
	$3^{1}/_{4}$ h	29 400	22 256	75,7	5 490	18,7	206	0,7
	6 h	33 600	27 080	80,6	4 368	13,0	67	0,2
4. VI. 13	$9^{1}/_{4}$ h	25 200	15 120	60,0	8 064	32,4	1 159	4,6
	4 h	22 000	11 616	52,8	8 228	37,4	1 364	6,2
5. VI. 13	$8^{3}/_{4}$ h	22 600	12 114	53,6	7 277	32,2	2 215	9,8

Tabelle 12.

Hündin, 4,4 kg. Veratrin 0,005 g = 0,0011 pro Kilogramm.

Datum	Zeit	Gesamt-zahl	Polymorphk. absol.	Polymorphk. %	Lymphocyten absol.	Lymphocyten %	Eosinophile absol.	Eosinophile %
22. V. 13	$9\frac{1}{2}^h$	23 400	13 575	58,0	6318	27,0	2153	9,2
	$12\frac{1}{2}^h$	21 500	14 534	67,6	5165	23,0	903	4,2
	$2\frac{1}{2}^h$	33 800	25 012	74,0	6354	18,8	1149	3,4
	6^h	28 400	23 288	82,0	3522	12,4	398	1,4
	$8\frac{1}{2}^h$	34 200	29 070	85,0	3557	10,4	137	0,4
23. V. 13	10^h	23 000	18 722	81,4	3174	13,8	0	0
	1^h	25 000	18 500	74,0	5350	21,4	150	0,6
	$6\frac{1}{2}^h$	28 200	19 317	68,5	6232	22,1	1156	4,1
24. V. 13	$10\frac{1}{2}^h$	15 600	8 486	54,4	4992	32,0	1279	8,2

sich also ein Verhalten, wie es für den Einfluß des Adrenalins beschrieben und als Wirkung auf das sympathische Nervensystem angesehen wird. Daß sofort nach der Veratrininjektion eine Vermehrung der Eosinophilen eintrat, die bei unserer ersten Untersuchung, welche erst 3 Stunden nach der Injektion vorgenommen wurde, bereits wieder verschwunden war, ist nicht anzunehmen. Wir möchten erwähnen, daß Bertelli, Falta und Schweeger auch nach Pilokarpininjektionen beim Hund nach der anfänglichen Vermehrung ein vollständiges Verschwinden der Eosinophilen nach 9 Stunden (Dosis 0,0007 pro Kilogramm) beobachtet haben. Ebenso haben sie nach Cholininjektionen über ein Verschwinden der Eosinophilen berichtet. Bei unseren Pilokarpin- und Cholinversuchen konnten wir ein solches Verhalten nicht konstatieren.

Auf unsere Versuche mit Pituglandol möchten wir nur kurz eingehen, da bekanntlich die Hypophysenpräparate verschiedene wirksame Substanzen enthalten, die z. T. einander entgegengesetzte Wirkungen entfalten. Von H. H. Meyer werden die Hypophysenpräparate unter die sympathikotropen Substanzen, von Fröhlich und Pick dagegen neuerdings unter die parasympathikotropen Substanzen eingereiht. Bertelli, Falta und Schweeger bekamen bei ihren Versuchen mit Pituitrin infundibul. nicht immer klare Resultate, doch verschwanden die Eosinophilen vollständig. Wir bekamen mit Pituglandol in dem ersten Versuch (Dosis 0,12 pro Kilogramm) nach 2 Stunden eine starke Vermehrung sowohl der Eosinophilen, wie der Lymphocyten und Neutrophilen, die langsam wieder zur Norm abfiel und so blieb; im zweiten Versuch (Dosis 1,2 pro Kilogramm) ebenfalls nach 2 Stunden eine geringe Vermehrung der Eosinophilen und

Lymphocyten und dann eine geringe Verminderung, ohne daß der Ausschlag sehr deutlich war, auch die Neutrophilen blieben ziemlich unbeeinflußt. Nach 2 bzw. 3 Tagen war eine stärkere Vermehrung der Eosinophilen vorhanden.

Des weiteren untersuchten wir noch den Einfluß eines Giftes auf das Blutbild, von dem in der Literatur gelegentlich angegeben wird (s. auch Schwarz), daß es eine Vermehrung der Eosinophilen hervorruft, ohne daß unseres Wissens bisher exakte Untersuchungen darüber vorliegen, und von dem, soviel uns bekannt ist, eine Einwirkung auf das vegetative Nervensystem nicht angenommen wird, nämlich das Arsen. In zwei übereinstimmenden Versuchen (Tabelle 13 und 14) ergab sich der überraschende Befund, daß bereits nach 2 Stunden eine Verminderung der Eosinophilen und Lymphocyten

Tabelle 13.

Hund, 24,5 kg. Natr. arsenicos 0,005 g pro Kilogramm.

Datum	Zeit nach d. Injektion	Gesamtzahl	Polymorphk. absol.	Polymorphk. %	Lymphocyten absol.	Lymphocyten %	Eosinophile absol.	Eosinophile %
11. XII. 13		20 800	15 307	73,6	2 764	13,2	2 764	13,2
	2h	13 600	10 445	76,8	1 306	9,8	1 795	13,2
	4h	15 000	11 700	78,0	1 620	10,8	1 680	11,2
	6h	17 000	12 920	76,0	1 768	10,4	2 312	13,6
	8h	18 000	14 130	78,5	2 430	13,5	1 440	8,0
12. XII. 13	23h	22 400	21 325	95,2	1 075	4,8	0	0
	32h	30 000	27 300	91,0	2 700	9,0	0	0
13. XII. 13	47h	29 800	26 939	90,4	2 861	9,6	0	0
14. XII. 13	71h	37 400	27 975	74,8	8 378	22,4	1 047	2,8
16. XII. 13	119h	21 800	16 306	74,8	4 360	20,0	1 221	5,6

Tabelle 14.

Hund, 6,5 kg. Natr. arsenicos. 0,005 g pro Kilogramm.

Datum	Zeit nach d. Injektion	Gesamtzahl	Polymorphk. absol.	Polymorphk. %	Lymphocyten absol.	Lymphocyten %	Eosinophile absol.	Eosinophile %
9. X. 12		23 200	14 755	63,6	6 589	28,4	1 856	8,0
	2h	17 400	10 927	62,8	5 011	28,8	1 562	8,4
	4h	30 800	23 408	76,0	6 530	21,2	739	2,4
	5½h	24 400	17 470	71,6	6 051	24,8	878	3,6
	7h	17 400	13 711	78,8	3 689	21,2	174	1,0
10. X. 12	23h	24 200	20 715	85,6	3 388	14,0	97	0,4
	31h	24 800	20 624	83,2	3 968	16,0	198	0,8
11. X. 12	47h	22 800	16 188	71,0	5 381	23,6	1 140	5,0
13. X. 12	95h	20 400	10 282	50,4	8 568	42,0	1 650	7,6

einsetzte, und daß nach 24 Stunden die Eosinophilen in dem einen Versuche vollkommen, in dem anderen fast völlig aus dem Blute geschwunden waren, und daß gleichzeitig die Lymphocyten ihren niedrigsten Wert aufwiesen. Die starke Verminderung bzw. das völlige Fehlen der Eosinophilen blieb längere Zeit (über zweimal 24 Stunden) bestehen. Beide Tiere boten deutliche Vergiftungserscheinungen.

Endlich untersuchten wir noch den Einfluß eines Giftes auf das Blutbild, das nach H. H. Meyer die sympathischen Zentralapparate hemmt, nämlich des Morphins. Es zeigte sich (Tabelle 15, Dosis 0,0055 pro Kilogramm), daß bereits nach 2 Stunden eine Verminderung der Eosinophilen einsetzte, die in den nächsten Stunden an Stärke noch zunahm. Nach 24 Stunden war die Zahl der Eosinophilen annähernd wieder normal. Die Intoxikationserscheinungen waren bei diesem Versuch sehr stark ausgesprochen; nebenbei möchte ich erwähnen, daß auf der Höhe der Vergiftungserscheinungen zahlreiche Normoblasten im Blut auftraten.

Tabelle 15.

Hund 5,4 kg. Morphin. hydrochl. 0,0055 g pro Kilogramm.

Datum	Zeit	Gesamtzahl	Polymorphk.		Lymphocyten		Eosinophile	
			absol.	%	absol.	%	absol.	%
23. VI. 13	10h	30 400	16 902	55,6	10 214	33,6	1672	5,5
	12h	34 600	20 829	60,2	10 415	30,1	1072	3,1
	3h	37 200	26 486	71,2	7 254	19,5	893	2,4
	7h	39 000	29 211	74,9	6 690	17,1	351	0,9
24. VI. 13	9 1/2h	41 600	32 573	78,3	5 824	14,0	1331	3,2

Aus diesen Versuchen geht also hervor, daß eine Verminderung der Lymphocyten bzw. ein Verschwinden der Eosinophilen sowohl nach Injektion von parasympathikotropen Giften (Pilokarpin, Cholin, Veratrin, Atropin, Pituglandol?), als von sympathikotropen (Adrenalin, Morphin), aber auch von Giften (Arsen) eintreten kann, von denen eine Einwirkung auf das vegetative Nervensystem nicht angenommen wird. Es stellt demnach die Verminderung der Eosinophilen weder eine für das Adrenalin spezifische Erscheinung dar, noch darf sie ohne weiteres als eine Folge der Erregung sympathischer Nerven angesehen werden. Die Verminderung der Eosinophilen ist überhaupt eine sehr häufige Erscheinung. »So zeigen die Eosinophilen, wie Stäubli schreibt, eine ausgesprochene negative Chemotaxis bakteriellen Stoffen gegenüber. Zur Zeit, wo der Organismus unter dem Einfluß bakterieller Infektion steht, sind die Eosinophilen im Blut

vermindert oder fehlen ganz; nach Ablauf der bakteriellen Schädigung erscheinen sie wieder.« Bei allen akuten bakteriellen Infektionskrankheiten (Pneumonie, Sepsis, Erysipel, schwerer Angina, Diphtherie, eiteriger Meningitis, Typhus) ist dieses Verhalten der Eosinophilen nachweisbar. Auch für alle experimentellen, bakteriellen Infektionen ist dieser Verlauf mehr oder weniger typisch. Ja, es soll, wie Stäubli schreibt, auch bei anderen pyogenen Reizen, wie Injektion von Nuklein, Terpentin, überhaupt von körperfremden Substanzen, in geringem Maße selbst bei Injektion sog. physiologischer Kochsalzlösung nachweisbar sein. Um über die Richtigkeit dieser Angaben Aufschluß zu bekommen, stellten wir einen Versuch mit Zimmtsäure an. Wir injizierten einem 17,2 kg schweren Hund 0,1 g Zimmtsäure in alkoholischer Lösung. Nach 17 Stunden war eine erhebliche Verminderung der Eosinophilen (von 1656 auf 680 im Kubikmillimeter) eingetreten, die nach 24 Stunden wieder die Tendenz hatte, sich auszugleichen; nach dieser Zeit injizierten wir nochmals 0,4 g Zimmtsäure, die ohne wesentlichen Einfluß blieb. Die weitere Beobachtung dieses Tieres war aber insofern interessant, als sich nach weiteren 42 Stunden an der Injektionsstelle ein Abszeß zu bilden begann und jetzt die Eosinophilen wieder eine ganz beträchtliche Verminderung aufwiesen (136 im Kubikmillimeter). Gleichzeitig boten auch die Lymphocyten eine beträchtliche Abnahme, während sie durch die Zimmtsäure-Injektionen ziemlich unbeeinflußt geblieben waren. Die Gesamtzahl der Leukocyten bzw. der Polymorphkernigen zeigte während der ganzen Beobachtung nur relativ geringe Schwankungen.

Es dürfte sehr schwierig sein, den gleichsinnigen Einfluß von Substanzen, die in ihrer chemischen Konstitution und in ihren pharmakologischen Wirkungen so sehr voneinander verschieden sind, von einheitlichen Gesichtspunkten aus zu erklären. Vielleicht ist jedoch die Annahme berechtigt, daß sich unter dem Einfluß der eingeführten Substanzen im intermediären Stoffwechsel Eiweißabbauprodukte bilden, die ihrerseits die Leukocyten in der beschriebenen Weise beeinflussen. Auffallend ist jedenfalls, daß die Verminderung der eosinophilen Zellen erst relativ spät nach der Injektion von Pilokarpin, Cholin, eintritt, nachdem zuvor eine Vermehrung stattgefunden hat. Die Hyp- bzw. Aneosinophilie ist erst nachweisbar, nachdem die eigentliche pharmakologische Wirkung bereits abgeklungen ist, während die Vermehrung gleichzeitig mit dieser auftritt. Auch nach Adrenalin- bzw. Arseninjektionen trat in unseren Versuchen die Aneosinophilie erst sehr spät (nach 24 Stunden) ein; allerdings sahen

Bertelli, Falta und Schweeger bei hohen Dosen von Adrenalin schon sehr rasch (10 Minuten bis $^1/_2$ Stunde nach der Subkutaninjektion) eine starke Verminderung der Eosinophilen einsetzen. In den Versuchen von Schwenker und Schlecht begann die Verminderung der Eosinophilen schon nach etwa 3 Stunden. Doch verschwanden sie meist erst relativ spät vollkommen aus dem Blut. In diesem Zusammenhange darf vielleicht auch darauf hingewiesen, daß sowohl Adrenalin wie Arsen Fieber hervorzurufen vermögen. Es wäre denkbar, daß die fiebererzeugenden Substanzen die gleichen sind, wie die, welche das Blutbild im Sinne einer Aneosinophilie beeinflussen; wir möchten hier auch an den schon erwähnten Einfluß bakterieller Toxine auf das Blutbild erinnern. Daß Eiweißsubstanzen qualitativ und quantitativ das Blutbild zu ändern vermögen, ist seit den Untersuchungen von Buchner und seinen Schülern bekannt. Neuerdings haben sich vorwiegend Schlecht, Schittenhelm-Weichert und Grisshammer, sowie Ahl und Schittenhelm mit diesen Fragen beschäftigt. Schittenhelm-Weichert und Grisshammer haben in eingehenden Versuchen nachgewiesen, daß intravenöse Injektionen von genuinem Eiweiß, Peptonen, bakteriellem Eiweiß beim Hund eine sofort einsetzende Leukopenie erzeugen, deren Intensität nicht nur von der eingespritzten Dosis, sondern auch vom Material abhängig ist; dem Stadium der Leukopenie folgt immer ein Stadium der Leukocytose. Bei Injektion von Typhustoxin waren die Eosinophilen auf der Höhe der Leukocytose stark vermindert, nach subkutaner Injektion von Colitoxin ergaben die Eosinophilen bei Beginn der Injektion ganz abnorm hohe Werte, waren dagegen während der ganzen Dauer der Leukocytose vermindert. Gleiche Verhältnisse ergaben sich bei subkutaner Injektion von Tuberkelbazillentoxin. Schlecht konnte zeigen, daß durch fortlaufende parenterale Injektion artfremden Eiweißes nach einer anfänglichen Hypeosinophilie eine Eosinophilie erzeugt werden kann, während die Injektion von Aminosäuren, Kohlehydraten, Fetten keinerlei Einfluß auf die Zusammensetzung ausüben. Auch uns ist es gelungen, bei einem Hunde durch wiederholte Injektionen von Diphtherieserum nach anfänglicher Verminderung eine Vermehrung der Eosinophilen hervorzurufen. Ahl und Schittenhelm konnten durch fortlaufende parenterale Injektion der verschiedensten Eiweißsubstanzen (Eiereiweiß, Fibrin, Hämoglobin, Globin, Nukleoproteid aus Thymus, Histon, Protamin und verschiedene Peptone) eine mehr oder weniger hochgradige Eosinophilie des Blutes beim Meerschweinchen hervorrufen, dagegen verlief die Injektion verschiedener Aminosäuren resultatlos.

Aus allen diesen Versuchen geht also mit Sicherheit hervor, daß Eiweißsubstanzen besonders bei wiederholter Injektion die Eosinophilen in positivem Sinne beeinflussen. Manchmal geht der Hypereosinophilie eine Hypeosinophilie voraus. Wir erwogen deshalb die Möglichkeit, ob nicht auch die negativen Schwankungen der Eosinophilen durch Eiweißabbauprodukte ausgelöst werden könnten; von diesem Gesichtspunkte aus untersuchten wir den Einfluß von Histamin[1]) auf das Blutbild, das wir auch aus dem Grunde wählten, weil es in toxischen Dosen bekanntlich dem anaphylaktischen Shock ähnliche Erscheinungen auslöst. Hypereosinophilie wurde nach Histamininjektion nie beobachtet; Ahl und Schittenhelm fanden, daß Histamininjektion ohne jeden Einfluß auf die Eosinophilen sind.

In unserem Versuch (Tabelle 16) zeigte sich, daß nach der Histamininjektion (Dosis 0,5 pro Kilogramm) relativ rasch (nach 4 Stunden) eine starke Verminderung der Eosinophilen und eine geringe der Lymphocyten eintrat und bei einer Reinjektion (Dosis

Tabelle 16.
Hund, 4,4 kg. Histamin 2,2 ccm = 0.5 pro Kilogramm.

Datum	Zeit	Gesamtzahl	Polymorphk. absol.	Polymorphk. %	Lymphocyten absol.	Lymphocyten %	Eosinophile absol.	Eosinophile %
9. IV. 13	$9^1/_2$ h	19 000	12 977	68,3	4 104	21,6	1 340	6,7
	$11^1/_2$ h	25 400	18 084	71,2	4 750	18,7	1 092	4,3
	$1^1/_2$ h	35 400	28 214	79,7	4 708	13,3	460	1,3
	$3^1/_2$ h	33 200	26 660	80,3	3 752	11,3	432	1,3
	$5^1/_2$ h	26 200	19 099	72,9	5 088	19,4	341	1,3
	$7^1/_2$ h	19 200	14 381	74,9	3 379	17,6	499	2,6
10. IV. 13	11 h	19 600	13 034	66,5	4 822	24,6	1 196	6,1
12. IV. 13	$9^1/_2$ h	20 200	13 857	68,6	4 708	21,4	1 252	6,2
Reinjektion von 3,3 ccm Histamin								
	10 h	19 800	15 048	76,0	3 287	16,6	436	2,2
	$11^1/_2$ h	25 400	20 472	80,6	3 455	13.6	254	1,0
	$3^1/_2$ h	24 800	18 054	72,8	4 762	19,2	496	2,0
13. IV. 13	$12^1/_2$ h	17 000	10 710	63,0	4 862	28,6	544	3,2
13. V. 13	11 h	24 400	14 054	57,6	7 682	31,4	1 220	5,0
Reinjektion von 1,1 ccm Histamin								
	3 h	38 800	27 238	70,2	8 303	21,4	698	1,8
	6 h	35 800	26 134	73,0	7 590	21,2	501	1,4
14. V. 13	$10^1/_2$ h	27 000	15 282	56,6	8 910	33,0	1 026	3,8
15. V. 13	10 h	25 400	15342	60,4	7 341	28,9	1 397	5,5

1) Das Präparat wurde uns in liebenswürdiger Weise von der Firma Hoffmann, la Roche & Co. zur Verfügung gestellt.

0,75 pro Kilogramm) sogar schon nach $1/2$ Stunde. Auch bei einer zweiten Reinjektion war die Verminderung der Eosinophilen deutlich ausgesprochen. Vergiftungserscheinungen traten nicht auf.

Es erscheint uns nach diesem Versuch wohl möglich, daß die Verminderung der Eosinophilen, welche nicht nur nach Injektion von Adrenalin, sondern auch von Arsen, Pilokarpin, Veratrin, Morphin, Zimmtsäure usw. eintritt, nicht eine direkte Folge dieser Substanzen ist, sondern von Eiweißabbauprodukten, die sich im Anschluß an die Wirkung dieser Substanzen im intermediären Stoffwechsel in vermehrter oder pathologischer Form bilden. Daß es sich dabei um eine einheitliche Substanz, z. B. Histamin, handelt, möchten wir keineswegs behaupten. Wir hoffen, daß weitere Versuche mit derartigen niederen Eiweißabbauprodukten noch näheren Aufschluß darüber geben. Übrigens hat Pappenheim für das physiologische Verhalten der Leukocyten ähnliche Anschauungen geäußert, er glaubt, daß z. B. Neutrophile durch zirkulierende intermediäre Abbauprodukte des normalen Eiweißstoffwechsels, Lymphocyten durch die Ernährungs- oder intermediären Stoffwechsellipoide ins Blut gebracht und daselbst gehalten werden. Daß die nach Histamininjektionen auftretende Verminderung der Eosinophilen durch die Vermittelung des sympathischen Nervensystems zustande kommt, ist wohl aus dem Grunde nicht anzunehmen, weil die Vergiftungserscheinungen, die nach Histamininjektionen auftreten, als Wirkungen an den parasympathischen Erfolgsorganen angesehen werden müssen.

Das Resultat unserer Versuche möchten wir wie folgt zusammenfassen:

Ein Einfluß des parasympathischen Nervensystems auf das Blutbild war beim Hund nicht zu verkennen. Nach Pilokarpin- oder Cholininjektionen trat eine Vermehrung, nach Atropininjektionen eine Verminderung der Eosinophilen und Lymphocyten auf. Dagegen ließ sich ein Antagonismus zwischen sympathischem und parasympathischem Nervensystem nicht nachweisen; auch nach Adrenalininjektionen zeigten die Lymphocyten sehr rasch eine Vermehrung. Für die Neutrophilen war ein gesetzmäßiges Verhalten nicht zu erkennen. Die Verminderung bzw. das Verschwinden der Eosinophilen nach Adrenalininjektion ist keine für diese Substanz bzw. andere sympathikotrope Gifte allein charakteristische Erscheinung, vielmehr kann sie auch durch parasympathikotrope Substanzen und Gifte, die nicht auf das vegetative Nervensystem einwirken, hervorgerufen werden. Vielleicht handelt es sich bei dieser Beeinflussung des Blutbildes überhaupt nicht um eine direkte Wirkung dieser Substanzen,

sondern um eine indirekte, hervorgerufen durch Eiweißabbauprodukte, die unter dem Einfluß dieser Substanzen im intermediären Stoffwechsel sich bilden. Jedenfalls ließ sich durch Histamin eine Verminderung der Eosinophilen hervorrufen. Daß es sich dabei um eine Wirkung über das sympathische Nervensystem handelt, ist nicht anzunehmen.

Literatur.

Ahl und Schittenhelm, Zeitschr. f. d. gesamte exper. Med. I, 1913. — Aschenheim und Pomono, Monatsschr. f. Kinderheilk. 10. — Bertelli, Falta und Schweeger, Zeitschr. f. klin. Med. 71, 1910. — Frey, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. II, 1913. — Fröhlich und Pick, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 74. — Harvey, Journ. of Physiol. 35. 1906. — Heubner, Zentralbl. f. Physiol. XXVII. — Klieneberger und Carl, Die Blutmorph. d. Laborat.-Tiere, Leipzig 1912. — Kraus, Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 40 u. 41. — Langley, Zentralbl. f. Physiol. XXVII. — Lewandowsky, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Bd. 14, Org. — H. H. Meyer, Kongr. f. innere Med. 1913. — Derselbe, Vortr. geh. in d. Jahresvers. d. Gesellsch. deutsch. Nervenärzte, 1913, Med. Klin. 1914, Nr. 44. — Meyer und Gottlieb, Die exper. Pharmakol. Leipzig 1911. — Neusser, Wiener klin. Wochenschr. 1892. — Pappenheim, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. VIII, 1911. — Schittenhelm, Weichardt und Grisshammer, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. X. — Schlecht, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 67. — Schmiedeberg, Grundriß d. Pharmakol. 1913. — Schwarz, Jahresh. f. ärztl. Fortbild. Jan. 1914. — Schwenker und Schlecht, Zeitschr. f. klin. Med. 76, 77. — Skórczewsky und Wasserberg, Zeitschr. f. exper Path. u. Ther. X. — Stäubli, Ergebn. d. inneren Med. u. Kinderheilk. VI, 1910.

XII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

Phenylurethanderivate als Lokalanästhetika.

Ein Beitrag zur Differenzierung der lokalanästhetischen Wirkungsarten und zur Frage der Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung.

Von

K. Fromherz.

Der Theorie zufolge verspricht ein Hypnotikum eine möglichst günstige Wirkung, das einen möglichst niederen Teilungskoeffizienten, Wasserlöslichkeit : Fettlöslichkeit, besitzt. Kein bekanntes Narkotikum entspricht dieser Forderung besser als das Phenylurethan, das dementsprechend tatsächlich unter geeigneten Bedingungen von günstiger Wirkung sein kann. So zeigte Overton[1]) an Kaulquappen, daß das Phenylurethan eine langdauernde ungefährliche Narkose selbst in großen Verdünnungen verursachen kann, aus der die Tiere leicht wieder ohne Schädigungen zu erwecken sind. Die Wasserlöslichkeit des Phenylurethans ist aber zu gering, als daß es dem Warmblüter subkutan oder intravenös in wässeriger Lösung beigebracht werden könnte; um seine narkotische Wirkung da zu demonstrieren, muß man deshalb zur Injektion einer verdünnt alkoholischen Lösung in die Ohrvene greifen. Herr Professor Straub pflegt in dieser Weise die Wirkung des Phenylurethans zu demonstrieren. Da dieser Versuch jedoch bisher nicht veröffentlicht ist, sei hier angeführt:

0,1 g Phenylurethan werden in 1 ccm Alkohol gelöst und mit 1 ccm Wasser versetzt. Von dieser Lösung wird einem Kaninchen von 2000 g 1 ccm langsam, innerhalb von etwa 1 Minute in die Ohrvene eingespritzt:

---

1) Overton, Studien über die Narkose, Jena 1901, S. 115.

Das Tier sinkt während der Injektion um und liegt nach derselben in tiefer Narkose. Nach ziemlich genau 4 Minuten erwacht es aber wieder fast plötzlich und ist darauf alsbald wieder völlig normal.

Dieser Versuch zeigt auch die Eigenschaft des Phenylurethans, rasch in nicht mehr narkotisch wirkende Stoffe überzugehen, durch den anderweitig bekannten Zerfall in Alkohol, Kohlensäure und Anilin. Die narkotische Wirkung ist deshalb nur auf kurze Zeit beschränkt und beim Warmblüter nur bei intravenöser Injektion zu demonstrieren. Bei der langsameren Resorption nach anderen Applikationsarten kommt die Schlafwirkung des ganzen Moleküls nicht mehr in Betracht[1]), und man findet nur noch die antipyretische und in hohen Dosen toxische Wirkung des entstehenden Anilins. Dieser sekundären antipyretischen Wirkung wegen ist Phenylurethan unter dem Namen Euphorin von Sansoni[2]) für die Therapie empfohlen worden.

Das Problem, aus dem Phenylurethan ein brauchbares Schlafmittel zu machen, würde deshalb auf die Aufgabe hinauslaufen, ein Derivat herzustellen, das bei einem ähnlichen Teilungsverhältnis etwas besser in wässerige Lösung zu bringen wäre und dessen Spaltbarkeit eine etwas, wenn auch nicht allzu geringere wäre. Eine relativ geringe Stabilität eines Hypnotikums wäre gar nicht unerwünscht, denn bei den meisten Fällen von Schlaflosigkeit handelt es sich nur darum, die dem Einschlafen entgegenstehenden Schwierigkeiten zu überwinden, worauf dann der weitere Schlaf ein ungestörter natürlicher sein kann. Man kann ein solches Mittel als »Einschlafmittel« bezeichnen, und es muß auch den Vorzug geringerer Nachwirkungen besitzen.

Von dieser Überlegung aus wurden auf Anregung von Herrn Professor Straub im wissenschaftlichen Laboratorium der Hoechster Farbwerke eine Reihe von Phenylurethanderivaten dargestellt. Eine Gruppe dieser Substanzen sind statt Äthylester von Arylkarbaminsäuren, Diäthylaminoäthanolester derselben[3]). Die Grundsubstanz dieser zu beschreibenden Gruppe ist der Diäthylaminoäthanolester der Phenyl-

---

1) Vgl. Straub, Versuche und Bemerkungen zur Theorie der Urethanwirkung. Festschrift f. J. P. Pawlow, Petersburg 1904 (Archives des sciences biologiques, T. XI, Supplément.)

2) Sansoni, Therapeutische Monatshefte, Jahrg. 1890, S. 452.

3) Darstellung s. D.R.P. Nr. 272 529.

karbaminsäure, also ein Phenylurethan, in dessen Äthylgruppe noch die Diäthylaminogruppe eingetreten ist.


$C_6H_5 \cdot NH \cdot COOC_2H_5$ Phenylurethan.


$C_6H_5 \cdot NH \cdot COOC_2H_4N(C_2H_5)_2$ Präparat I.

Durch die Einführung dieses basischen Restes ist die Forderung der bequemen Wasserlöslichkeit bei ähnlichem Teilungsverhältnis erfüllt. Von solchen Aminen werden leicht Salze erhalten, die sich in Wasser leicht lösen und im Organismus leicht in die freien Basen dissoziiert werden, die in Wasser unlöslich, in Lipoiden leicht löslich sind. Solche Salze können also gut in beliebiger Weise beigebracht werden und bekommen erst, wenn sie in die Körpersäfte kommen, die Löslichkeitsverhältnisse des Phenylurethans.

Der Ersatz des Äthyls durch das Diäthylaminoäthyl hat aber den physiologischen Charakter des Phenylurethans völlig verändert und ihm durchaus Alkaloideigenschaften verliehen. Man kann sich ja auch die neue Substanz ebensogut in der Weise entstanden denken, daß zwischen das Phenyl und das Karbonyl der Benzoylgruppe eines Lokalanästhetikums der Novocainreihe eine NH-Gruppe eingeschoben wurde.


$H_2NC_6H_4 \cdot COOC_2H_4N(C_2H_5)_2$ Novocain.


$C_6H_5 \cdot NH \cdot COOC_2H_4N(C_2H_5)_2$ Präparat I.

Die Einführung des basischen Restes in das Phenylurethan zeigte sich als tiefgreifende Veränderung für das physiologische Substrat, die Einschiebung der NH-Gruppe in die Benzoylgruppe eines Lokalanästhetikums verursachte keine prinzipiellen Unterschiede der Wirkungsweise, was man als Wirkung der beiden negativen Nachbargruppen deuten kann. Die Eigenschaften des Urethans verschwinden bei dieser Kombination, die des aromatischen Alkaminesters bleiben fast allein erhalten.

Groß hat in mehreren Arbeiten[1]) die nahen Beziehungen der lokalanästhetischen und der allgemein- narkotischen Wirkung betont und nachgewiesen, daß alle Lokalanästhetika unter Umständen und besonders bei niederen Tieren auch narkotisch wirken können, daß ihnen wie den Narkoticis auch die spezielle Richtung auf das Nerven-

---

1) Groß, Lokalanästhetika und Narkotika, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 62, S. 380; desgleichen, II. Mitteilung, ebenda Bd. 63, S. 80; Groß und Hartung, ebenda Bd. 64, S. 67; Groß, Lokalanästhetika und Narkotika, IV. Mitteilung, ebenda Bd. 67, S. 132.

system, die allgemein lähmende Wirkung auf das Protoplasma und die Reversibilität der Wirkung zukommt. Er hat ferner gezeigt, daß jedem Narkotikum auch eine lokalanästhetisierende Wirkung eignet, wenn diese Wirkung auch gewöhnlich mit einer Reizung verbunden ist (Anaesthetica dolorosa).

Es muß zugegeben werden, daß Groß der Nachweis gelungen ist, daß der Wirkungsmechanismus der H. Meyer-Overtonschen Theorie auch für die Lokalanästhetika gilt, wie für die Narkotika, ferner daß den Giften der einen Gruppe auch die Wirkungen der anderen Gruppe zukommen können. Es muß aber als zu weitgehend bezeichnet werden, wenn Groß die Behauptung aufstellt[1], daß »es in hohem Grade wahrscheinlich ist, daß die Lokalanästhetika starke Narkotika sind«, vorausgesetzt, daß man nicht unter »Narkose« ganz allgemein »Wirkung« auf das Zentralnervensystem versteht. Wenn auch seine Untersuchungen »keine Anhaltspunkte für eine theoretische Trennung« der Lokalanästhetika von den Narkotika ergeben haben, wenn wir auch keine nähere Theorie geben können, wie diese beiden Gruppen nach ihrem letzten zellulären Wirkungsmechanismus zu trennen sind, so muß doch eine solche Trennung bestehen bleiben. Denn die Lokalanästhetika wirken in der Nervenzelle, wenn sie auch ebenso wie die Narkotika dahin gelangen und daraus wieder entfernt werden, wenigstens beim Warmblüter in erster Linie nicht narkotisch, sondern erregend, reflexsteigernd und als Krampfgifte. Nur bei geeigneter Dosierung und geeigneten Tieren kommt unter Umständen auch eine narkotische Wirkung der lokalanästhetisch wirkenden Alkaloide gewöhnlich auch nur neben der reflexsteigernden zur Erscheinung, wodurch die Verwandtschaft der Lokalanästhetika mit den Narkotika sich zu erkennen gibt.

Umgekehrt kommt den Narkoticis bei der lokalen Applikation auf das Nervenende in erster Linie eine erregende Wirkung, eine Schmerzwirkung zu.

Wenn wir also auch durch die Arbeiten von Groß die nahen Beziehungen des Wirkungsmechanismus dieser beiden Gruppen von Giften genauer kennen gelernt haben, so müssen wir doch nichtsdestoweniger ihre scharfe Scheidung beibehalten, für die vielleicht auch einmal eine Theorie möglich sein wird. Wir haben als eine Gruppe die gewöhnlich neutralen Allgemeinnarkotika, die in der Nervenzelle lähmend, am Nervenende vorwiegend erregend wirken, und denen gegenüber die Gruppe von lokal anästhetisch wirkenden

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 62, S. 410.

Alkaloiden, von denen Groß gezeigt hat, daß sie als freie Basen wirken, die in der Nervenzelle in erster Linie erregen.

In diese letztere Gruppe gehören auch alle hier zu beschreibenden Präparate. Die Grundsubstanz derselben, das Phenylurethan des Diäthylaminoäthanols, ist ebenso wie seine zu beschreibenden Derivate kein Hypnotikum mehr, sondern ein Krampfgift, ähnlich dem Kokain. Hypnotische Eigenschaften sind bei den verschiedenen Substanzen verschieden stark angedeutet, aber verdeckt oder wenigstens vorbereitet durch ein Stadium von Reflexsteigerung und Krämpfen, worauf im einzelnen bei den einzelnen Substanzen zurückzukommen sein wird.

Gemeinschaftlich ist allen Substanzen dieser Konstitution der Ablauf der Vergiftung. Hierin zeigt sich auch noch am ausgesprochensten die Verwandtschaft mit dem Phenylurethan. Vermöge der leichten Spaltbarkeit der Urethangruppe im Organismus hat die Vergiftung durch intravenöse Injektion dieselbe kurze Dauer, sie verläuft innerhalb von wenigen Minuten. Auf die Injektion erfolgt sofortiges Umsinken des Tieres mit zerebraler Narkose und gewöhnlich Atemstillstand. Es folgen rasch Erstickungskrämpfe, in denen bei tödlicher Dose das Tier stirbt. Bei mäßigeren Dosen erfolgen dann heftige klonische Krämpfe der Extremitäten, auch Kaukrämpfe, die jedoch schon nach 2 Minuten nachlassen. Nach 5 Minuten haben die Krämpfe immer aufgehört, und die ermatteten Tiere versuchen allmählich, sich wieder aufzurichten. Nach 10 Minuten sitzt das Tier wieder normal und zeigt außer einer Ermüdung keine Vergiftungserscheinungen mehr.

Bei oraler oder subkutaner Einverleibung ist die Vergiftung genau so protrahiert wie die Kokainvergiftung, offenbar weil hier die Dauer der Resorption maßgebend ist. Die leichtere Spaltbarkeit der Phenylurethane zeigt sich bei der subkutanen Injektion oder Vergiftung per os in der weit geringeren Giftigkeit. Wegen der Zersetzlichkeit kommt immer nur ein Teil des resorbierten Giftes zur Wirkung, wodurch die tödliche Dose sehr erhöht wird. Am deutlichsten zeigt sich dieses Verhältnis, wenn man die intravenöse und die subkutane Giftigkeit eines dieser Urethane mit der entsprechenden Giftigkeit des Kokains vergleicht. Es zeigt sich dann häufig, daß ein Urethan subkutan nur halb so giftig oder noch schwächer wirksam ist als Kokain, intravenös aber giftiger ist als dieses. Diese Erscheinung zeigt aber, daß man mit der Einführung eines solchen Mittels in die Therapie äußerst vorsichtig sein müßte, da die Giftigkeit noch mehr als die des Kokains von der Geschwindigkeit der Resorption ab-

hängig ist, die wir nicht mit Sicherheit beherrschen können. Bei Zugrundelegung der subkutanen Giftigkeit wäre man deshalb in der praktischen Anwendung wahrscheinlich überraschenden Wechselfällen ausgesetzt. Daraus ergibt sich die Forderung, daß für die Beurteilung eines solchen Präparats zur Einführung in die Therapie nur die intravenöse Giftigkeit maßgebend sein kann.

Verschiedene Tierarten verhalten sich in gewissem Grade verschieden gegen diese Gifte. Bei den Mäusen tritt eine narkotische Wirkung noch am deutlichsten in Erscheinung. Bei Katzen tritt die narkotische Wirkung sehr in den Hintergrund, während die Krampfwirkung am ausgesprochensten ist. Kaninchen stehen in ihrem Verhalten in der Mitte zwischen den beiden ersteren.

Prüfung auf lokalanästhetische Eigenschaften.

Zur Untersuchung der Wirkung eines Giftes auf Nerven sind von früheren Autoren eine Reihe verschiedener Methoden verwendet worden, die sich zum Teil auch den Anwendungsweisen der Lokalanästhetika in der Praxis anschließen. Einerseits benützt man ein Lokalanästhetikum zur Unterbrechung der Leitungsfähigkeit eines Nervenstammes, zur »Leitungsanästhesie« und zur Rückenmarksanästhesie, andererseits zur Aufhebung der Reizbarkeit von Nervenendigungen in der Conjunctiva, an den Schleimhäuten oder an Wundflächen. Dementsprechend sind Methoden ausgearbeitet worden, die Reizleitungsfähigkeit eines Nerven unter dem Einfluß eines Giftes zu beobachten, und andere Autoren haben die Aufhebung der Reizbarkeit einer Schleimhaut oder Wundfläche durch Gifte untersucht.

Ein beliebtes Versuchsobjekt für die Untersuchung der Leitfähigkeit eines Nervenstammes ist der Ischiadicus des Frosches, an dem aber schon Kochs[1]) feststellte, daß die Aufhebung der Reizleitung der motorischen Nervenfasern bedeutend langsamer und später erfolgt als die der sensiblen, die unter der Einwirkung von starken Kokainlösungen äußerst rasch verschwindet. Gradenwitz[2]) stellte immerhin später noch unter Prüfung der Funktion des motorischen Nerven des Frosches vergleichende Versuche mit verschiedenen Lokalanästheticis an, die zu guten Resultaten führten. Santesson[3]) verglich die Einwirkung von Kokain und Stovain in ver-

1) Kochs, Zentralblatt f. klin. Med. 1886, Bd. 7, S. 793.
2) Gradenwitz, Med. Dissertation, Breslau 1898.
3) Santesson, Festschrift für Hammarsten 1906.

schiedenen Konzentrationen auf den motorischen und sensiblen Anteil des Ischiadicus des Frosches und des Kaninchens und fand dabei mit Kokain eine wesentlich langsamere Beeinflussung des motorischen Nerven des Frosches als des sensiblen. Mit Stovain dagegen fand er eine bessere Beeinflussung des motorischen Nerven. Beim Kaninchen war die Wirkung des Kokain und Stovain auf den sensiblen Nerven dieselbe wie die Wirkung des Stovains auf den motorischen Nerven. Nur die Wirkung des Kokains auf den motorischen Nerven blieb hinter den anderen beobachteten Wirkungen zurück; auch Groß[1]) bediente sich zu seinen Versuchen der motorischen Funktion des gemischten Nerven des Frosches.

Es geht aus diesen Versuchen jedenfalls hervor, daß die motorischen Nerven sich Anästheticis gegenüber anders verhalten als die sensiblen. Da in der Praxis die Wirkung auf den sensiblen Nerven die in erster Linie erstrebte ist, muß die Prüfung eines Anästhetikums am sensiblen Nerven für ein Urteil über dasselbe die maßgebende sein. Dementsprechend prüften Biberfeld und Pototzky[2]) Substanzen auf ihre Wirkung auf die Leitfähigkeit eines Nerven am Kaninchen in der Weise, daß sie einen großen Nerven, gewöhnlich den Ischiadicus, freilegten und mit einer Lösung des zu untersuchenden Anästhetikums behandelten. Vor und während der Einwirkung des Mittels wurde der Nerv peripher von der Einwirkungsstelle faradisch gereizt und der Rollenabstand bestimmt, der eben noch eine Reflexzuckung des Tieres hervorzurufen imstande ist. Der ursprünglich noch für sehr schwache Ströme empfindliche Nerv ist nach einiger Zeit nur noch für so starke Ströme erregbar, daß angenommen werden muß, daß sie nur durch Stromschleifen ins Gesunde wirken. Wenn daher bis zu einem gewissen Rollenabstand ein Reflex nicht mehr erfolgt, muß der Nerv als leitungsunfähig angenommen werden.

Diese Methode haben wir in unseren Versuchen als die eine verwendet, dabei aber weniger darauf geachtet, welche Zeit erforderlich ist, damit eine anästhetisch wirkende Substanz zur Wirkung gelangt, Reizunterbrechung oder Verschlechterung der Leitfähigkeit verursacht; denn diese zeitlichen Verhältnisse zeigten sich größeren Schwankungen unterworfen, die mehr von unkontrollierbaren Verhältnissen als der wirklichen Wirksamkeit der Substanz

1) Groß, a. a. O.

2) Pototzky, Arch. intern. de Pharm. et Therapie Bd. 12, S. 129, (1903.)

abzuhängen schienen. Wir begnügten uns deshalb damit, die Konzentration des Giftes zu ermitteln, die, auf den Nerv gebracht, eben noch imstande ist, eine vollständige Anästhesie hervorzurufen. Die Versuchstiere standen dabei immer unter einer Morphindose von 10—15 mg pro Kilogramm.

Gleichzeitig haben wir alle untersuchten Anästhetika auch auf die Wirkung auf den Nervenendapparat geprüft. Diese Untersuchung ist am einfachsten an der Cornea des Kaninchens auszuführen. Durch geeignete Reizhaare kann der Reiz leicht dosiert werden[1]. Wir tropften Lösungen der Substanzen in verschiedenen Konzentrationen in den Konjunktivalsack und bestimmten mit Hilfe eines starken Reizhaares, welche Konzentration des Giftes eben noch imstande ist, eine völlige Anästhesie der Cornea hervorzurufen, und welche Dauer die Wirkung besitzt. Auf genauere Abstufung des Grades der Anästhesie, wie sie durch verschiedene Reizhaare möglich ist, haben wir verzichtet.

Nach dem Vorgang von Gradenwitz[2] haben wir in entsprechender Weise die Anästhetika auch an der Froschhaut geprüft. Ein Froschreflexpräparat (Hirn durch Stich zerstört) reagiert bei Betupfen der Pfote mit schwachen Säurelösungen mit Wisch- und Abwehrbewegungen. Durch vorheriges Eintauchen der Pfote in Kokain ist diese Reizbarkeit der Schleimhaut aufzuheben. Statt dessen haben wir die Pfoten mit verschieden konzentrierten Lösungen der zu untersuchenden Substanzen vorbehandelt. Wir haben auch hier zunächst die Zeit festzustellen versucht, die die Lösung eines Anästetikums braucht, um die Reizbarkeit der Nervenendigungen der Haut aufzuheben. Diese Zeit erwies sich jedoch auch hier als ein weniger verläßlicher Maßstab, und wir haben deshalb wieder die Konzentration festgestellt, in der eine Substanz gelöst sein muß, damit sie eben noch eine vollständige Anästhesie verursachen kann. Dabei zeigte sich, daß diese Konzentration immer ziemlich genau dieselbe war, die auch die Kaninchencornea eben völlig anästhesiert, so daß wir schließlich wieder allein auf diese einfachere Methode zurückgeführt wurden.

---

1) Vgl. v. Frey und Kiesow, Zeitschr. f. Psychologie und Physiologie der Sinnesorgane Bd. XX, S. 126, (1899) und v. Frey, Untersuchungen über die Sinnesfunktion der menschlichen Haut. Abhandl. der math.-physikal. Klasse d. Kgl. Sächs. Ges. d. Wissensch., Leipzig 1896.

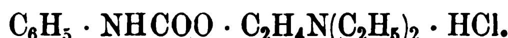
2) a. a. O.

Übersicht über die Konstitution der Basen der Präparate. I bis VII und IX bis XIII.

I	$\genfrac{}{}{0pt}{}{C_6H_5}{H}>N \cdot COO \cdot C_2H_4 \cdot N(C_2H_5)_2$	Phenylkarbaminsäure-diäthylaminoätylester
II	$\genfrac{}{}{0pt}{}{C_6H_5}{CH_3}>N \cdot COO \cdot C_2H_4 \cdot N(C_2H_5)_2$	Phenyl-methyl-karbaminsäure-diäthylaminoäthylester
III	$\genfrac{}{}{0pt}{}{C_6H_5}{C_2H_5}>N \cdot COO \cdot C_2H_4 \cdot N(C_2H_5)_2$	Phenyl-äthyl-karbaminsäure-diäthylaminoäthylester
IV	$\genfrac{}{}{0pt}{}{C_6H_5}{C_3H_7}>N \cdot COO \cdot C_2H_4 \cdot N(C_2H_5)_2$	Phenyl-propyl-karbaminsäure-diäthylaminoäthylester
V	$<\genfrac{}{}{0pt}{}{C_6H_4}{C_3H_6}>N \cdot COO \cdot C_2H_4 \cdot N(C_2H_5)_2$	Tetrahydrochinolin-N-karbonsäure-diäthylaminoäthylester
VI	$\genfrac{}{}{0pt}{}{C_6H_5}{C_6H_5}>N \cdot COO \cdot C_2H_4 \cdot N(C_2H_5)_2$	Di-phenyl-karbaminsäure-diäthylaminoäthylester
VII	$C_6H_5 \cdot NH \cdot COO \cdot (C_{10}H_{14} \cdot NO_2)$	Phenyl-karbaminsäureester des Ekgoninmethylesters
IX	$C_2H_5O \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot COO \cdot C_2H_4 \cdot N(C_2H_5)_2$	p-Äthoxyphenyl-karbaminsäure-diäthylaminoäthylester
X	$C_2H_5OOC \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot COO \cdot C_2H_4 \cdot N(C_2H_5)_2$	p-Karboxäthyl-phenyl-karbaminsäure-diäthylaminoäthylester
XI	$NH_2 \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot COO \cdot C_2H_4 \cdot N(C_2H_5)_2$	p-Aminophenyl-karbaminsäure-diäthylaminoäthylester
XII	$C_2H_5OOC \cdot NH \cdot C_6H_4 \cdot COO \cdot C_2H_4 \cdot N(C_2H_2)_2$	Urethano-novocain
XIII	$C_2H_5OOC \cdot NH \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot COO \cdot C_2H_4 \cdot N(C_2H_5)_2$	Carboxäthyl-p-amino-phenyl-karbaminsäure-diäthylaminoäthylester.

Spezieller Teil.

I. Phenyl-karbaminsäure-diäthylaminoäthanolester-chlorhydrat.


$C_6H_5 \cdot NHCOO \cdot C_2H_4N(C_2H_5)_2 \cdot HCl.$

Das einfache Phenylurethan des Diäthylaminoäthanols besitzt für die Maus dieselbe Giftigkeit wie das Kokain, die tödliche Dose ist 5 mg. Für das Kaninchen ist die Giftigkeit geringer als die des Kokains, aber größer als die des Novokains. Die tödliche Dose bei intravenöser Injektion ist 25 bis 30 mg pro Kilogramm.

Versuch 1.

Ein Kaninchen von 2 kg erhält 0,05 g Präparat I intravenös. Mit der Injektion sinkt das Tier um: der Tod erfolgt nach 20 Sekunden durch Atemstillstand.

Versuch 2.

Ein Kaninchen von 1,1 kg erhält 0,022 g Präparat I intravenös: es sinkt sofort in Seitenlage um unter Eintritt von Atemstörungen, dann Opisthotonus und einige Krampfzuckungen. Auf stärkere Reize treten noch Reflexe ein: also keine eigentliche Narkose. Nach 5 Minuten versucht das Tier wieder aufzustehen, nach 10 Minuten sitzt es wieder, ist aber noch sehr matt.

Bei einer subkutanen Injektion von 50 mg pro Kilogramm tritt beim Kaninchen noch keine tödliche Vergiftung auf. Nach anfänglichen klonischen Zuckungen erfolgt ein schlafartiger Zustand, in dem jedoch die Reflexe noch erhalten sind: also keine Narkose. Nach einer Stunde tritt Erholung ein.

Die anästhesierende Wirkung an der Kaninchencornea ist der des Kokains gleich, also der des Novocains überlegen. Eine 1%ige Lösung verursacht noch völlige Anästhesie von $^1/_2$stündiger Dauer. Das Präparat hat jedoch dem Kokain gegenüber den Nachteil, daß es gefäßerweiternd wirkt, während beim Kokain die gefäßverengernde Wirkung geschätzt wird. Eine Kombination mit Adrenalin ist zwar möglich, aber der Antagonismus gegen Adrenalin ist bei Präparat I doch größer als beim Novocain.

Auch am Nervenstamm besitzt das Präparat eine gute anästhesierende Wirkung. Die Prüfung geschah in der im allgemeinen Teil beschriebenen Weise.

Versuch 3.

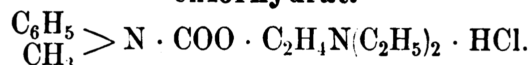
Kaninchen, beide Ischiadici präpariert. Beide reagieren auf Roll.-Abst. 13 mit 65° Neigung. Links Ischiadicus mit $^1/_8\,\%$ Präparat I, rechts mit $^1/_8\,\%$ Novocain behandelt. Nach 40 Minuten reagieren beide Ischiadici auf Roll.-Abst. 10 ohne Neigung (d. ist völlige Anästhesie).

Versuch 4.

Kaninchen, beide Ischiadici präpariert. Beide reagieren auf Roll.-Abst. 13 und 60° Neigung. Links Ichiadicus mit $^1/_{16}$ % Präparat I, rechts mit $^1/_{16}$ % Novocain behandelt. Nach 40 Minuten: Links reagiert auf Roll.-Abst. 11 cm (ohne Neigung), rechts auf Roll.-Abst. 9 cm (ohne Neigung).

Das Präparat I ist demnach ein sehr wirksames Lokalanästhetikum, hat aber dem Kokain gegenüber als Schleimhautanästhetikum den Nachteil der Gefäßerweiterung bei nur wenig geringerer Giftigkeit. Während es nach seiner Wirkung an der Cornea dem Novocain vorzuziehen wäre, steht es in seiner Wirkung auf den Nervenstamm dem Novocain um ein weniges nach. Es bietet also bei seiner großen Giftigkeit keinen Vorzug vor einem der bekannten Mittel.

II. Methyl-Phenyl-karbaminsäure-diäthylaminoäthanolester-chlorhydrat.



$$\begin{matrix} C_6H_5 \\ CH_3 \end{matrix} > N \cdot COO \cdot C_2H_4N(C_2H_5)_2 \cdot HCl.$$

Das Präparat II, das aus I entstanden gedacht werden kann durch eine Substitution des H des Carbaminsäure-N durch die Methylgruppe zeichnet sich vor dem ersten durch eine geringere Giftigkeit aus. Für die Maus ist die tödliche Dose 16 mg.

Beim Kaninchen sind die Erscheinungen bei der Injektion dieses Methyl-Phenylurethans qualitativ dieselben wie bei dem einfachen Phenylurethan. Die Schlafwirkung ist etwas ausgesprochener, die Krampfwirkung fehlt jedoch nicht, sondern geht jener ebenso, wenn auch etwas schwächer, voraus. Die tödliche Dose bei intravenöser Injektion liegt bei 60 bis 70 mg pro Kilogramm, ist also gleich oder etwas höher als beim Novocain.

Versuch 5.

Kaninchen, 1000 g, erhält 60 mg Präparat II intravenös: es erfolgt sofortiger Tod, wie bei Versuch 1.

Versuch 6.

Kaninchen, 1640 g, erhält 100 mg Präparat II intravenös, d. i. 60 mg pro Kilogramm: Das Tier erholt sich nach Ablauf einer Vergiftung, wie unter Versuch 2 beschrieben.

Versuch 7.

Kaninchen, 1050 g, erhält 40 mg Präparat II intravenös: Das Tier überlebt nach einer Vergiftung genau wie in Versuch 2.

Die anästhesierende Wirkung des Präparats II an der Kaninchencornea steht hinter der des Kokains und des Präparats I weit zurück und erreicht nicht einmal die Wirksamkeit des Novocains, das in 5%iger Lösung an der Cornea gute Anästhesie verursacht. Besser wirkt das Präparat dagegen am Nervenstamm:

Versuch 8.

Kaninchen, beide Ischiadici präpariert.

4,30 Uhr: Reaktion beiderseits auf Roll.-Abst. 13 und 65° Neigung. Links $^1/_{16}$ % Präparat II, rechts $^1/_{16}$ % Novocain.

5,00 Uhr: Links auf Roll.-Abst. 9 cm, rechts auf Roll.-Abst. 12 cm Reaktion.

5,30 Uhr: Links auf Roll.-Abst. 7 cm, rechts auf Roll.-Abst. 9 cm Reaktion.

Versuch 9.

Kaninchen, beide Ischiadici präpariert.

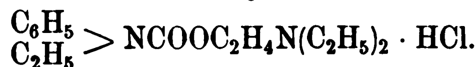
11,45 Uhr: Reaktion beiderseits auf Roll.-Abst. 13 und 60° Neigung. Links $^1/_{32}$ % Präparat II, rechts $^1/_{32}$ % Novocain.

12,30 Uhr: Links auf Roll.-Abst. 10 cm, rechts auf Roll.-Abst. 9 cm Reaktion.

12,50 Uhr: Links auf Roll.-Abst. 12 cm, rechts auf Roll.-Abst. 11 cm Reaktion.

Das Präparat II kommt demnach in Wirksamkeit und Giftigkeit dem Novokain sehr nahe, bietet aber vor demselben keine wesentlichen Vorzüge.

III. Äthyl-Phenyl-karbaminsäure-diäthylaminoäthanolester-chlorhydrat.



$$\frac{C_6H_5}{C_2H_5} > NCOOC_2H_4N(C_2H_5)_2 \cdot HCl.$$

Ein nächstes Homologes des Präparats II ist das Präparat III, das an der Stelle der Methylgruppe die Äthylgruppe enthält. Die Giftigkeit dieses Präparats ist größer als die des vorangehenden, die tödliche Dose für die Maus 5 mg, die Krampfwirkung dabei ausgesprochener.

Für das Kaninchen ist die tödliche Dose bei intravenöser Injektion 40 mg pro Kilogramm, das Präparat ist also wesentlich giftiger als das Novocain:

Versuch 10.

Kaninchen, 1600 g, erhält 0,048 g Präparat III intravenös: es sinkt sofort um und verfällt in Narkose mit Atemstörungen, dann Krämpfe und allmähliche Erholung.

Versuch 11.

Kaninchen, 1500 g, erhält 0,06 g Präparat III intravenös: sofortiger Tod an Atemstillstand, unmittelbar nach der Injektion.

Auf die Cornea des Kaninchens wirkt das Präparat III nur sehr schwach, die 5%ige Lösung bewirkt keine völlige Anästhesie, erst die 10%ige Lösung ist gut wirksam. Am Nervenstamm ist die Wirkung zwar eine intensivere, steht aber der des Novocains ebenfalls wesentlich nach:

Versuch 12.

Kaninchen, beide Ischiadici präpariert.

9,50 Uhr: Reaktion rechts auf Roll.-Abst. 13 und 55°, links auf Roll.-Abst. 13 und 60°, rechts $^1/_{16}$% Novocain, links $^1/_{16}$% Präparat III.

10,15 Uhr: Reaktion rechts auf Roll.-Abst. 13 und 0°, links auf Roll.-Abst. 13 und 55°.

10,17 Uhr: Lösungen erneut.

10,35 Uhr: Reaktion rechts auf Roll.-Abst. 10 cm, links auf Roll.-Abst. 13 und 45°.

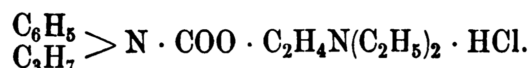
10,42 Uhr: Rechts $^1/_{16}$% Novocain erneut, links $^1/_8$% Präparat III.

11,10 Uhr: Rechts Reaktion auf 10 cm, links auf Roll.-Abst. 13 und 20°.

11,30 Uhr: Rechts $^1/_{16}$% Novocain erneut, links $^1/_4$% Präparat III.

11,55 Uhr: Rechts Reaktion auf Roll.-Abst. 12 cm, links auf Roll.-Abst. 12 cm.

IV. Propyl-Phenyl-karbaminsäure-diäthylaminoäthanolester-chlorhydrat.



$$\begin{matrix} C_6H_5 \\ C_3H_7 \end{matrix} > N \cdot COO \cdot C_2H_4N(C_2H_5)_2 \cdot HCl.$$

Ersetzt man in dem Präparat II das Methyl durch Propyl, dann erhalten wir das als Präparat IV bezeichnete Propyl-Phenylurethan. Durch das höhere Alkyl ist eine ausgesprochene Verstärkung der Giftigkeit eingetreten: Die Giftigkeit ist wieder dieselbe wie die des Präparates I.

Die tödliche Dose für die Maus liegt zwischen 3 und 5 mg. Es herrscht bei der Vergiftung die Krampfwirkung vor. Für das Kaninchen ist bei intravenöser Injektion die tödliche Dose 30 mg pro Kilogramm, die Giftigkeit also die doppelte des Novocains und des Präparats II. In nicht tödlichen Dosen wiegen Krämpfe, in tödlichen Dosen die narkotische Wirkung vor.

Versuch 13.

Kaninchen, 1100 g erhält 20 mg Präparat IV intravenös: es sinkt um, verfällt in Krämpfe, Opisthotonus, Kaukrämpfe. Von der 3. Minute an tritt langsame Erholung ein, die nach 10 Minuten bis auf allgemeine Mattigkeit vollendet ist.

Versuch 14.

Kaninchen, 1050 g, erhält 30 mg Präparat IV intravenös: Sofortiges Umsinken, Eintritt von Narkose mit anfangs guter Atmung. Korneal- und Hautreflexe sind erloschen, keine Krämpfe. Nach 2 Minuten wird die erst verlangsamte Atmung rascher, dann tritt ein heftiger allgemeiner Streckkrampf auf, in dem der Tod in der 3. Minute eintritt.

Die anästhesierende Wirkung an der Kaninchencornea ist ebenso schwach wie die des Präparats II und bleibt hinter der des Novocains und besonders hinter der des Präparats I stark zurück. Die 5 %ige Lösung ist jedoch deutlich wirksam. Besser ist die Wirkung auf den Nervenstamm, die der des vorbeschriebenen Methylderivats und des Novocains zeimlich gleichkommt.

Versuch 15.

Kaninchen, beide Ischiadici präpariert. Reaktion beiderseits auf Roll.-Abst. 13 und 60° Neigung.

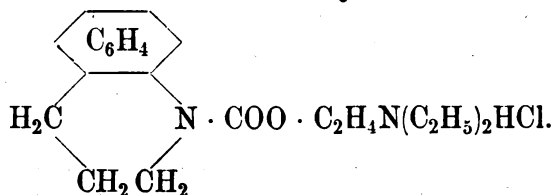
11,30 Uhr: Rechts $^1/_{16}$ % Präparat IV, links $^1/_{16}$ % Novocain.

12,15 Uhr: Rechts auf Roll.-Abst. 11 cm und 0°, links auf Roll.-Abst. 10 cm Reaktion.

12,45 Uhr: Rechts und links unveränderter Befund.

Das Präparat IV ist demnach, abgesehen von seiner größeren Giftigkeit, dem Präparat II gleich, steht demnach in seiner Brauchbarkeit dem Novocain wesentlich nach.

V. Tetrahydrochinolin-N-Karbonsäure-diäthylaminoäthanolesterchlorhydrat.



Das Präparat V kann aus dem Präparat IV durch einen Ringschluß zwischen der Propylgruppe und dem Phenyl entstanden gedacht werden, steht diesem dementsprechend in seiner Konstitution sehr nahe. Seine Wirkung ist der des Präparat IV sehr ähnlich.

Die Giftigkeit ist etwa dieselbe: Mäuse sterben an 4 mg unter denselben Erscheinungen. Ebenso ist die Wirkung beim Kaninchen aus Krampfwirkung und narkotischer Wirkung zusammengesetzt. Die tödliche Dose bei intravenöser Injektion liegt zwischen 20 und 30 mg pro Kilogramm.

Versuch 16.

Kaninchen, 1100 g, erhält 30 mg Präparat V intravenös: sofortiger Tod durch Atemstillstand.

Versuch 17.

Kaninchen, 1400 g, erhält 20 mg Präparat V intravenös: überlebt nach denselben Vergiftungserscheinungen, wie in Versuch 2 beschrieben.

An der Kaninchencornea wirkt das Präparat in 5 %iger Lösung für 15 Minuten anästhesierend, doch nicht ohne eine mäßige Reizwirkung. Am Ischiadicus ist die Wirkung wieder wesentlich besser und erreicht die des Novocains.

Versuch 18.

Kaninchen, beide Ischiadici präpariert. Reaktion rechts auf Roll.-Abst. 13 und 45° Neigung, links auf Roll.-Abst. 13 und 40° Neigung.

10,45 Uhr: Rechts $^{1}/_{16}$ % Novocain, links $^{1}/_{16}$ % Präparat V.

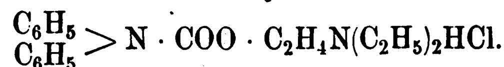
11,00 Uhr: Rechts auf Roll.-Abst. 13 und 0°, links auf Roll.-Abst. 13 und 0° Reaktion.

11,45 Uhr: Rechts auf Roll.-Abst. 12 cm, links auf Roll.-Abst. 11 cm Reaktion.

12,15 Uhr: Rechts auf Roll.-Abst. 12 cm, links auf Roll.-Abst. 9 cm Reaktion.

Auch dieses Präparat steht demnach wie die Präparate III und IV dem Novocain durch seine größere Giftigkeit nach.

VI. Di-phenyl-karbaminsäure-diäthylaminoäthanolester-chlorhydrat.



$$\frac{C_6H_5}{C_6H_5} > N \cdot COO \cdot C_2H_4N(C_2H_5)_2HCl.$$

Die chemischen Beziehungen des Präparats VI zu den vorangehenden sind ohne weiteres klar. Es enthält statt einer Phenyl- und einer Alkylgruppe (Präparate II, III und IV) zwei Phenylgruppen in dem Urethanrest. Durch diese rein aromatische Substitution steht es demnach dem Präparat I näher als den folgenden, ist demnach diesem vorwiegend zu vergleichen.

Wir haben in diesem Präparat VI eine sehr wirksame Substanz, die die Grundsubstanz I noch übertrifft, aber auch wieder an Giftig-

keit dem Kokain entspricht: Die tödliche Dose für die Maus ist 5 mg, für das Kaninchen subkutan 70 mg pro Kilogramm, intravenös 15 bis 20 mg pro Kilogramm, bei dem gleichen Vergiftungsverlauf wie bei den vorangehenden Präparaten.

Versuch 19.

Kaninchen, 1800 g, erhält 36 mg Präparat VI intravenös: sofortiger Tod durch Atemstillstand.

Versuch 20.

Kaninchen, 1200 g, erhält 15 mg Präparat VI intravenös: überlebt nach den in Versuch 2 beschriebenen Vergiftungserscheinungen.

Die anästhesierende Wirkung auf die Kaninchencornea übertrifft die der vorangehenden Präparate und des Kokains. Selbst die 0,5 $^0/_0$ ige Lösung verursacht noch völlige Anästhesie.

Versuch 21.

Ein Kaninchen erhält 4,20 Uhr in den linken Bindehautsack 0,5 $^0/_0$ Präparat VI, in den rechten 1 $^0/_0$ Kokain.

4,30 Uhr: Beide Corneae vollkommen anästhetisch.

4,45 Uhr: Desgleichen.

4,50 Uhr: Beiderseits wieder Reaktion.

Versuch 22.

Ein Kaninchen erhält 11,38 Uhr in den rechten Bindehautsack 1 $^0/_0$ Präparat VI, in den linken 1 $^0/_0$ Kokain. Das rechte Auge wird 3 Minuten zugekniffen (leichte Reizwirkung).

11,43 Uhr: Beide Corneae vollkommen anästhetisch.

11,55 Uhr: Beiderseits wieder Reaktion.

Analog fallen vergleichende Versuche mit Präparat VI und Kokain an den sensiblen Nervenendigungen der Froschpfote aus:

Versuch 23.

Rana esculenta, Hirn durch Stich zerstört, reagiert an beiden Beinen auf $^1/_{12}$ $^0/_0$ HCl nach 3 Sekunden prompt.

10,55 Uhr: Linkes Bein in 2 $^0/_0$ Präparat VI, rechtes Bein in 4 $^0/_0$ Kokain.

11,17 Uhr: Nach Abspülen reagieren beide Pfoten auf $^1/_{12}$ $^0/_0$ HCl nach 10 Sekunden.

11,20 Uhr: Beide Pfoten wieder in dieselben Giftlösungen.

11,27 Uhr: Nach Abspülen sind beide Pfoten auf $^1/_{12}$ $^0/_0$ HCl reaktionslos. Auf $^1/_6$ $^0/_0$ HCl erfolgt Reaktion: Links nach 30 Sekunden, rechts nach 20 Sekunden.

Bei diesem Präparat ergibt auch die Prüfung am Nervenstamm eine gleich intensive Wirkung:

Versuch 24.

Kaninchen, beide Ischiadici präpariert. Rechts Reaktion auf Roll.-Abst. 13 und 55°, links auf Roll.-Abst. 13 und 65°.

5,10 Uhr: Rechts $^1/_{16}$ % Novocain, links $^1/_{16}$ % Präparat VI.

5,30 Uhr: Rechts Reaktion auf Roll.-Abst. 12, links auf Roll.-Abst. 11 cm.

5,50 Uhr: Rechts Reaktion auf Roll.-Abst. 7, links auf Roll.-Abst. 7 cm.

Versuch 25.

Kaninchen, beide Ischiadici präpariert. Reaktion beiderseits auf Roll.-Abst. 13 und 60° Neigung.

1,40 Uhr: Rechts $^1/_{64}$ % Novocain, links $^1/_{64}$ % Präparat VI.

2,05 Uhr: Rechts Reaktion auf Roll.-Abst. 13 und 40° Neigung, links auf Roll.-Abst. 13 und 60° Neigung.

3,15 Uhr: Rechts Reaktion auf Roll.-Abst. 13 und 0°, links auf Roll.-Abst: 13 und 30°.

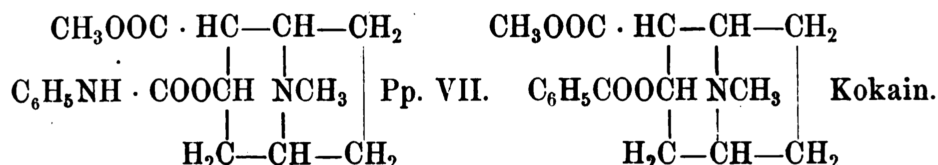
3,25 Uhr: Rechts $^1/_{32}$ % Novocain, links $^1/_{32}$ % Präparat VI.

4,00 Uhr: Rechts bei Roll.-Abst. 7 cm keine Reaktion, links bei Roll.-Abst. 7 cm keine Reaktion.

Das Präparat VI steht demnach in seiner Wirkung auf den Nervenstamm dem Novocain nicht nach.

Die bisher beschriebenen Anästhetika sind alle Ester desselben Alkamins, des Däthylaminoäthanols. Sie haben alle eine Phenylurethangruppe gemeinsam. Allen ist eine sehr gute Wirkung auf das Leitvermögen des sensiblen Nervenstammes zuzuschreiben, die jedoch nicht besser ist als die des Novocains. Den beiden rein aromatisch substituierten Karbaminsäureestern kommt auch eine gute Wirkung auf die sensiblen Nervenendigungen der Cornea und der Froschhaut zu, deren Vorteil vor dem Novocain jedoch durch ihre größere Giftigkeit mehr als ausgeglichen wird. Die gemischt aromatisch und aliphatisch substituierten Karbaminsäureester II, III, IV und V, sind bei gleicher Wirkung auf den Nervenstamm auf die Cornea wesentlich weniger wirksam. Es tritt darin ein deutlicher Unterschied in dem Hauptangriffspunkt der Präparate hervor, der in den später zu beschreibenden Substanzen weitere Beispiele finden wird. Die einseitigere Wirkung auf den Nervenstamm, die auch das Novocain besitzt, ist wenigstens bei dem Präparat II auch mit geringerer Giftigkeit verbunden.

VII. Ekgoninmethylester-Phenylurethan-chlorhydrat.



Ein in seiner Wirksamkeit den Präparaten I und VI sehr nahestehendes, doch etwas weniger giftiges Anästhetikum entsteht aus dem Phenylurethanderivat I durch Ersatz des Diäthylaminoäthanols durch das Alkamin des Kokains, den Ekgoninmethylester. Dieses Präparat, das als Präparat Nr. VII bezeichnet werden soll, unterscheidet sich demnach vom Kokain nur durch den Ersatz der Benzoylgruppe durch die Phenylurethangruppe, von dem Präparat I nur durch das andere Alkamin, das in derselben Weise esterartig an die Phenylkarbaminsäure gebunden ist. Die Eigenschaften des Präparats VII stehen sowohl denen des Kokains, als auch denen des Präparats I nahe.

Die Giftigkeit des Ekgoninmethylesterphenylurethans ist etwas geringer als die des Präparats I und bei subkutaner und oraler Verabreichung auch geringer als die des Kokain. Die tödliche Dose für die Maus ist 8 mg (für Kokain und Präparat I 5 mg). Bei der Vergiftung zeigt sich bei der Maus die narkotische Wirkung deutlicher als bei den beiden Vergleichspräparaten, ohne daß jedoch die Krampfwirkung fehlte.

Auch beim Kaninchen ist die narkotische Wirkung ausgesprochen, es gehen derselben jedoch Krämpfe voraus, die um so mehr vorherrschen, je größer die Dose war.

Versuch 26.

Kaninchen von 1100 g erhält 0,06 g Präparat VII subkutan.
3,45 Uhr: Injektion.
4,20 Uhr: Erstes Symptom von Hypnose: Bauchlage.
4,27 Uhr: Erträgt Seitenlage.
4,31 Uhr: Hat sich wieder aufgerichtet.
4,47 Uhr: Läuft wieder spontan.
4,55 Uhr: Erscheint wieder völlig ohne Besonderheiten.

Versuch 27.

Analog: Minimale wirksame Dose Kokain: Kaninchen von 1600 g erhält 4,00 Uhr 0,08 g Kokain subkutan.

4,04 Uhr: Fällt auf die Seite unter ausfahrenden krampfartigen Bewegungen, die mehrere Minuten anhalten.

4,12 Uhr: Ruhelage, Narkose, auf Kneifen keine Reaktion.
4,18 Uhr: Reagiert wieder auf Reize.
4,25 Uhr: Versucht sich wieder aufzurichten.
Von da ab rasche Erholung.

Versuch 28.

Kaninchen von 1600 g erhält 10,26 Uhr 0,16 g Präparat VII subkutan.

10,30 Uhr: Bauch- und Seitenlage ertragen. Dann in Seitenlage in leichter Hypnose mit noch einigen spontanen Bewegungen.

10,34 Uhr: Einzelne Streckbewegungen des Kopfes, Kaubewegungen, leichter Streckkrampf der Extremitäten und Opisthotonus, allmählich zunehmend.

10,41 Uhr: Heftiger, mit Schrei eingeleiteter Krampfanfall, darauf wieder mehr Narkose.

10,44 Uhr: Auf Kneifen noch ausfahrende Bewegungen, sonst Schlaf, Atmung 96.

10,58 Uhr: Schlaf, Speichelfluß, Kaubewegungen, keine Reaktion auf Reize.

11,15 Uhr: Reagiert wieder auf Kneifen.

11,19 Uhr: Wieder spontane Bewegungen und Versuche, sich aufzurichten.

11,50 Uhr: Sitzt wieder, doch noch sehr matt.

Nachmittags wieder ohne Besonderheiten.

In anderen Versuchen war auch bei gleichen Dosen die Krampfwirkung stärker:

Versuch 29.

Kaninchen von 1380 g erhält 0,2 g Präparat VII subkutan (140 mg pro Kilogramm).

11,10 Uhr: Injektion.

11,19 Uhr: Erster Krampfanfall, allgemeiner Streckkrampf.

11,25 Uhr: Heftige allgemeine Krämpfe, die sich anfallsweise wiederholen in rascher Folge, die unvermindert über eine Stunde anhalten.

12,45 Uhr: Verminderung der Krämpfe.

Nachmittags wieder erholt.

Dieser Versuch zeigt, daß, wenn so hohe Dosen ertragen werden, das nur unter langdauernder Erhaltung eines Krampfzustands einhergeht. Bei der intravenösen Injektion einer eben nicht tödlichen Dose dauern die Krämpfe nur 3 bis 5 Minuten. Es wird demnach der Krampfzustand nur durch sehr geringe Mengen Gift unterhalten, die rasch zerstört, aber bei der subkutanen Injektion durch die allmähliche langsame Resorption immer wieder ersetzt werden. Erst bei größeren Dosen gelangt die tödliche Menge Gift an den Ort der Wirksamkeit:

Versuch 30.

Kaninchen von 1350 g erhält 0,22 g Präparat VII (160 mg pro Kilogramm) subkutan.

4,48 Uhr: Injektion.

4,53 Uhr: Erster Krampfanfall, von da ab weitere heftige allgemeine Streckkrämpfe.

5,25 Uhr: Fortdauer der Krämpfe.

5,35 Uhr: Narkose, keine Krämpfe mehr, Lähmung.

5,37 Uhr: Tod.

Versuch 31.

(Vergleich mit Kokain).

Kaninchen von 1150 g erhält 0,092 g Kokain (80 mg pro Kilogramm) subkutan.

4,45 Uhr: Injektion.

4,47 Uhr: Erster Krampfanfall.

4,56 Uhr: Tod in einem Krampfanfall.

Bei der Katze ist das Verhalten ähnlich, nur wiegt die Krampfwirkung mehr vor als beim Kaninchen:

Versuch 32.

Katze von 3700 g erhält 0,2 g Präparat VII (54 mg pro Kilogramm) subkutan.

10,05 Uhr: Injektion.

10,08 Uhr: Mattigkeit, Bauchlage.

10,22 Uhr: Plötzlicher heftigster klonischer Streckkrampf des ganzen Körpers, der sich darauf in kurzer Folge und jeweils von kurzer Dauer im ganzen fünfmal wiederholt.

10,25 Uhr: Narkose, Reflexe erloschen, maximale Pupillenerweiterung. Auf Kneifen keine Reaktion.

10,37 Uhr: Bei erloschenen Reflexen leichte krampfähnliche Bewegungen.

10,45 Uhr: Richtet sich wieder auf.

Darauf allmähliche Erholung.

Nachmittags wieder ohne Besonderheiten.

Versuch 33.

Katze von 2600 g erhält 0,24 g Präparat VII (90 mg pro Kilogramm) subkutan.

4,09 Uhr: Injektion.

4,14 Uhr: Beginnen Streckkrämpfe, die anfallsweise in kurzen Abständen auftreten. In den Pausen gute Atmung. Pupillen maximal weit, reaktionslos.

4,20 bis 4,25 Uhr: Die Krampfanfälle werden heftiger, die Atmung in den Pausen schlechter und setzt zeitweise ganz aus.

4,30 Uhr: Keine Krämpfe mehr, Lähmungsstadium, wenige tiefe röchelnde Atemzüge.

4,32 Uhr: Tod an Atemstillstand und sekundärem Herzstillstand.

Bei der Katze ist nach diesen Versuchen die Vergiftung mit dem Ekgoninmethylester-Phenylurethan der Vergiftung mit Kokain sehr nahestehend, auch die tödlichen Dosen sind einander sehr nahe, für Präparat VII zwischen 70 und 90 mg pro Kilogramm, für Kokain 50 mg pro Kilogramm.

Aus diesen Versuchen ist zu ersehen, daß die Einführung der narkotischen Phenylurethangruppe in das Kokainmolekül nur beim Kaninchen und auch da nur in geringem Maße und nur bei niederen Dosen die Krampfwirkung vermindert und die Schlafwirkung vermehrt. Im allgemeinen ist die Wirkung des ursprünglichen Benzoylesters erhalten, und die Urethangruppe hat an ihr fast nichts geändert.

Nur in einem Punkt ist eine rein chemische Eigenschaft der in dem Molekül vorhandenen Urethangruppe von Bedeutung, das ist ihre leichte Spaltbarkeit. Dadurch allein wird die Giftigkeit, wie wir gesehen haben, bei der subkutanen Injektion vermindert, nicht durch die physiologischen Eigenschaften des ganzen Moleküls. Das zeigt sich sofort, wenn man das Präparat VII intravenös beibringt: da verschwindet der Vorteil der geringeren Giftigkeit, den es vor dem Kokain bei der subkutanen Injektion besitzt, und es zeigt sich sogar das Urethanderivat als das giftigere.

Versuch 34.

Kaninchen von 1680 g erhält 35 mg Präparat VII intravenös: sofortiges Umsinken, Narkose, dann Tod durch Atemstillstand nach zwei Minuten.

Versuch 35.

Kaninchen von 1000 g erhält 12 mg Präparat VII intravenös: sofortiges Umsinken, Krämpfe, die mehrere Minuten anhalten, überlebt.

Versuch 36.

Kaninchen von 1250 g erhält 18 mg Präparat VII intravenös: Tod durch Atemstillstand nach zwei Minuten.

Versuch 37.

Kaninchen von 1000 g erhält 15 mg Kokain intravenös: Krämpfe, überlebt.

Wir haben also in Präparat VII ein in seiner Allgemeinwirkung dem Kokain äußerst nahestehendes Gift, das eine stärkere narkotische Komponente durch die Urethangruppe kaum erkennen läßt. Nur durch die leichtere Spaltbarkeit ist es ermöglicht, daß bei der sub-

kutanen Injektion immer nur ein mäßiger und langsamer Strom des Giftes an den Ort seiner Wirksamkeit gelangt und wieder verschwindet. Nur dadurch wird die Giftigkeit vermindert und in kleinen Dosen eine mehr hypnotische Minimalwirkung ermöglicht. Sowie jedoch wie bei der intravenösen Injektion die Wirkung des ganzen Moleküls Präparat VII mit der gleichen Menge Kokain verglichen wird, verschwindet der durch die Urethangruppe bedingte Unterschied.

Ganz das analoge gilt auch von den übrigen hier untersuchten Präparaten, auch die Vergiftungsbilder, die durch die Diäthylaminoäthanolester der substituierten Phenylkarbaminsäuren hervorgerufen werden, unterscheiden sich nicht wesentlich von den durch Präparat VII bedingten, die wir genauer beschrieben haben, wegen der günstigen Vergleichsmöglichkeit mit dem Kokain.

Die anästhesierende Wirkung des Präparats VII auf die Kaninchencornea ist der des Kokains gleichwertig oder etwas überlegen: wir geben zwei Beispiele von Versuchen an.

Versuch 38.

Kaninchen erhält:

11,45 Uhr: Ins rechte Auge 1% Kokain, ins linke Auge 1% Präparat VI.

11,50 Uhr: Beiderseits vollkommene Anästhesie.

11,55 Uhr: Desgleichen.

12,10 Uhr: Rechts deutliche Reaktion auf Reiz, links noch vollkommene Anästhesie.

12,30 Uhr: Desgleichen.

12,37 Uhr: Beiderseits wieder normale Reaktion.

Versuch 39.

Kaninchen erhält:

4,25 Uhr: Ins rechte Auge 1% Kokain, ins linke Auge 0,5% Präparat VII.

4,30 Uhr: Rechts vollkommene Anästhesie, links nur starke Hypästhesie.

4,40 Uhr: Desgleichen.

4,55 Uhr: Rechts starke, links geringe Hypästhesie.

5,10 Uhr: Rechts noch starke Hypästhesie, links normale Empfindlichkeit.

Ganz entsprechend verhält sich das Präparat VII in seiner Wirkung auf die sensiblen Nerven der Froschpfote:

Versuch 40.

Reflexpräparat, Hirn durch Stich zerstört, Bauchorgane entfernt, Gefäße mit Ringerlösung ausgespült.

11,17 Uhr: Beide Beine reagieren auf $^1/_{12}$% HCl nach 4 Sekunden.

11,20 Uhr: Danach linkes Bein in 4 % Präparat VII, rechtes Bein in 4 % Kokain.

11,28 Uhr: Abgespült, das linke Bein reagiert auf $^1/_{12}$ % HCl nach 15 Sekunden, das rechte Bein reagiert auf $^1/_{12}$ % HCl nach 10 Sekunden.

Versuch 41.

Ebenso präpariertes Froschreflexpräparat: reagiert beiderseits auf $^1/_{12}$ % HCl nach 2 Sekunden.

11,21 Uhr: Rechtes Bein in 4 % Kokain, linkes Bein in 4 % Präparat VII.

11,27 Uhr: Abgespült, Reaktion auf $^1/_{12}$ % HCl, rechts nach 10 Sekunden, links nach 25 Sekunden.

Dasselbe Präparat über Mittag in Eiswasser gewaschen, reagiert wieder auf $^1/_{12}$ % HCl beiderseits nach 3 Sekunden.

3,20 Uhr: Rechtes Bein in 4 % Kokain, linkes Bein in 4 % Präparat VII.

3,26 Uhr: Abgespült, danach Reaktion auf $^1/_{12}$ % HCl, rechts nach 5 Sekunden lebhaft, links nach 20 Sekunden träge.

Versuch 42.

Reflexpräparat reagiert beiderseits: auf $^1/_{12}$ % HCl in 12 Sekunden, auf $^1/_6$ % HCl in 3 Sekunden.

3,51 Uhr: Rechtes Bein in 2 % Kokain.

3,58 Uhr: Reaktion auf $^1/_6$ % HCl, rechts in 10 Sekunden, links in 3 Sekunden.

4,00 Uhr: Rechtes Bein wieder in 2 % Kokain.

4,15 Uhr: Abgespült, Reaktion des rechten Beines, auf $^1/_6$ % HCl in 30 Sekunden, auf $N/_{10}$ HCl in 3 Sekunden, links unveränderte Empfindlichkeit.

Versuch 43.

Reflexpräparat, gleichzeitig mit vorigem präpariert, reagiert beiderseits, auf $^1/_{12}$ % HCl nach 14 Sekunden, auf $^1/_6$ % HCl nach 2—3 Sekunden.

5,14 Uhr: Rechtes Bein in 2 % Präparat VII.

5,22 Uhr: Abgespült, Reaktion links auf $^1/_6$ % HCl in 3 Sekunden, rechts auf $N/_{10}$ HCl sofort, auf $^1/_6$ % HCl in 30 Sekunden keine Reaktion.

Also auch in 2 %igen Lösungen verglichen ist das Präparat VII dem Kokain überlegen.

Aus diesen Versuchen ist der Schluß zu ziehen, daß mit den Methoden an der Cornea und an den sensiblen Nervenendigungen der Froschpfote dieselben Resultate erzielt werden. Es sind auch etwa dieselben Konzentrationen wirksam. Wir werden unten unter Beifügung weiterer Versuche mit anderen Anästheticis noch auf diese Verhältnisse zurückkommen.

Das Präparat VII erweist sich aber wie an den Nervenenden, so auch am sensiblen Nervenstamm des Warmblüters als den besten Lokalanästheticis nahestehend.

Versuch 44.

Kaninchen, beide Ischiadici präpariert.

Reaktion: Rechts auf Roll.-Abst. 13 und 30°, links auf Roll.-Abst. 13 und 45°.

3,40 Uhr: Rechts $^1/_{16}$% Novocain, links $^1/_{16}$% Präparat VII.

4,15 Uhr: Rechts Reaktion auf Roll.-Abst. 8 cm, links Reaktion auf Roll.-Abst. 11 cm.

4,45 Uhr: Rechts Roll.-Abst. 9 cm, links Roll.-Abst. 11 cm.

Versuch 45.

Kaninchen, dieselbe Versuchsanordnung.

Reaktion: Rechts und links auf Roll.-Abst. 13 und 30° Neigung.

10,20 Uhr: Rechts $^1/_{32}$% Novocain, links $^1/_{32}$% Präparat VII.

10,45 Uhr: Reaktion beiderseits auf Roll.-Abst. 11 cm und 0°.

11,30 Uhr: Reaktion rechts auf Roll.-Abst. 10 cm, links auf Roll.-Abst. 11 cm.

Das Präparat VII besitzt demnach eine ähnlich günstige Wirkung wie die Präparate VI und I und ist nur wegen seiner großen Giftigkeit bei der intravenösen Injektion für die praktische Anwendung unbrauchbar. Bei einer unerwartet raschen Resorption, die man in der Lokalanästhesie nie mit völliger Sicherheit ausschließen kann, könnten beim Menschen leicht unangenehme Zwischenfälle und Vergiftungen eintreten, die schon beim Kokain gefürchtet sind.

VIII. Chlormethylat des Kondensationsprodukts aus Dimethylamino-oxyisobuttersäure-methylester und Phenylisocynat.

Es sollte versucht werden, das Phenylurethan einer synthetischen Base herzustellen, die dem Ekgoninmethylester in der Konstitution nahesteht. Dazu wäre die Dimethylamino-oxyisobuttersäure geeignet gewesen, die zu einem Präparat führt, das im Alkaminester noch die $COOCH_3$-Gruppe enthält, wie die Base des Kokains. Chemische Schwierigkeiten führten dazu, das Chlormethylat der Dimethylamino-oxyisobuttersäure-methylester herzustellen, also das Salz einer quarternären Base, das keine direkte Analogie mehr mit dem Kokain haben kann. Immerhin sind die physiologischen Eigenschaften dieses Präparates interessant genug, um ihre Beschreibung zu rechtfertigen.

Das Präparat VIII ist sehr wenig giftig. Die tödliche Dose für die Maus ist 30 mg. Am Kaninchen sind 70 mg pro Kilogramm intravenös wirkungslos, die dreifache Dose ist tödlich.

Versuch 46.

Kaninchen von 1400 g erhält:

11,20 Uhr: 0,1 g Präparat VIII in der Ohrvene, kurzdauernde leichte Erregung, dann wieder ohne Besonderheiten.

11,30 Uhr: Nochmals 0,1 g Präparat VIII intravenös, kurzer Kollaps, nach drei Minuten wieder völlig normal.

Versuch 47.

Kaninchen von 1450 g erhält 0,3 g Präparat VIII intravenös:

Sofortiges Umsinken, nach einer Minute Tod durch Atemstillstand.

An der Cornea ist das Präparat völlig wirkungslos. Auch eine 10%ige Lösung vermindert die Empfindlichkeit nicht. Trotzdem ist dasselbe am Ischiadicus deutlich wirksam.

Versuch 48.

Kaninchen, beide Ischiadici präpariert. Beiderseits Reaktion auf Roll.-Abst. 13 und 65° Neigung.

12,15 Uhr: Rechts 1% Präparat X, links 4% Präparat VIII.

12,30 Uhr: Rechts Reaktion auf Roll.-Abst. 13 und 0°, links Reaktion auf Roll.-Abst. 13 und 25°.

12,55 Uhr: Rechts auf Roll.-Abst. 9,5 cm, links auf Roll.-Abst. 11,5 cm und 0°.

Ein weiterer Versuch siehe unter Präparat X.

Dieser Versuch zeigt, daß am Ischiadicus noch anästhetische Wirkung nachgewiesen werden kann, die bei der Prüfung an der Cornea entgeht.

IX. Äthoxyphenyl-karbaminsäure-diäthylaminoäthanolester-chlorhydrat.



$p\text{-}CH_3O \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot COOC_2H_4N(C_2H_5)_2HCl.$

Dieses und die folgenden zu beschreibenden Präparate leiten sich von Präparat I ab durch Substitution des p-H-Atoms der Phenylgruppe. Das Präparat IX enthält hier die Äthoxylgruppe (s. S. 265).

Das Präparat IX besitzt etwa dieselbe Giftigkeit wie Präparat I. Die tödliche Dose für die Maus ist 6 mg. Auch für das Kaninchen ist die Toxizität nicht geringer. Die hypnotische Komponente der Wirkung ist nur unwesentlich größer, die Krampfwirkung auch bei geringen Dosen nicht völlig auszuschließen.

Die lokalanästhetische Wirkung an der Kaninchencornea ist weit geringer als bei Präparat I. Ebenso ist die Wirkung auf den Nervenstamm dem Novocain gegenüber sehr unbedeutend.

Versuch 49.

Kaninchen, beide Ischiadici präpariert: Reaktion beiderseits auf Roll.-Abst. 13° und 55° Neigung.

12,30 Uhr: Rechts $^1/_8$ % Präparat IX, links $^1/_{16}$ % Novocain.

1,00 Uhr: Rechts Reaktion auf Roll.-Abst. 13 und 10°, links Reaktion auf Roll.-Abst. 12 und 0° Neigung.

1,30 Uhr: Rechts Roll.-Abst. 13 und 0°, links Roll.-Abst. 8 cm.

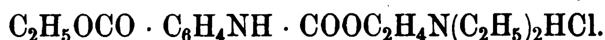
Versuch 50.

Kaninchen, dieselbe Versuchsanordnung. Reaktion rechts auf Roll.-Abst., 13 und 55°, links auf Roll.-Abst. 13 und 45°.

4,25 Uhr: Rechts $^1/_{16}$ % Novocain, links $^1/_4$ % Präparat IX. 5,00 Uhr: Beiderseits Reaktion auf Roll.-Abst. 10 cm.

Dieses Präparat besitzt also schlechtere Wirksamkeit bei nicht geringerer Giftigkeit.

X. p-Karboxäthyl-phenylkarbaminsäure-Diäthylaminoäthanol-ester-chlorhydrat.



$C_2H_5OCO \cdot C_6H_4NH \cdot COOC_2H_4N(C_2H_5)_2HCl$.

Durch Substitution der Phenylgrupppe des Präparates I durch die $COOC_2H_5$-Gruppe in p-Stellung entsteht Präparat X.

Entsprechend der bekannten entgiftenden Eigenschaft der Carbonylgruppe ist die Toxizität dieses Präparats geringer. Die tödliche Dose für die Maus ist 15 mg (statt 5 mg). Die Erscheinungen sind in ähnlicher Weise wie bei den andern Präparaten aus hypnotischer und Krampfwirkung kombiniert. Beim Kaninchen sind die Erscheinungen die analogen, die Giftigkeit steht zwischen der des Kokains und des Novocains und ist die tödliche Dose bei intravenöser Injektion 40 mg pro Kilogramm Kaninchen.

Versuch 51.

Kaninchen von 1250 g erhält 50 mg Präparat X intravenös: Sofortiges Umsinken, heftige Streckkrämpfe, dann Tod durch Atemstillstand.

Versuch 52.

Kaninehen von 1550 g erhält 40 mg Präparat X intravenös: Nach ähnlichen anfänglichen Erscheinungen erholt sich das Tier schon nach 2 Minuten. Nach 7 Minuten wieder ohne Besonderheiten.

Die anästhesierende Wirkung auf die Kaninchencornea ist in einer 4%igen Lösung eine vollkommene, doch nur kurz ($^1/_4$ Stunde) dauernde.

Am Ischiadicus ist die 1 %ige Lösung noch gut wirksam, die $^1/_4$ %ige Lösung unwirksam.

Versuch 53.

Kaninchen, beide Ischiadici präpariert. Reizbarkeit beiderseits auf Roll.-Abst. 13 und 60° Neigung.

10,32 Uhr: Rechts $^1/_4$ % Präparat X, links 10 % Präparat VIII.

11,05 Uhr: Rechts Roll.-Abst. 13 und 45°, links Roll.-Abst. 11 cm. Lösungen erneut.

11,35 Uhr: Rechts Roll.-Abst. 13 und 45°, links Roll.-Abst. 10 cm. Rechts 4 % Präparat X.

12,00 Uhr: Rechts Roll.-Abst. 10 cm.

Vgl. auch Versuch 48.

Wir haben in den Präparaten IX und X Anästhetika, die in ihrer Wirkung auf die Cornea wie auch auf die sensiblen Nervenstämme gleichmäßig dem Novocain oder Kokain nachstehen, ein Verhältnis, das durchaus nicht notwendig ist und für das folgende Präparat XI bereits nicht zutrifft.

XI. p-Aminophenyl-karbaminsäure-diäthylaminoäthanolester-chlorhydrat.



$NH_2 \cdot C_6H_4 \cdot NHCOOC_2H_4N(C_2H_5)_2HCl$.

Ganz analog wie sich das Präparat VII vom Kokain ableitet, allein durch die Einschiebung der NH-Gruppe, die die Substanz als Karbaminsäurederivat charakterisiert, zwischen das Karbonyl und Phenyl der Benzoylgruppe, so leitet sich auch das Präparat XI vom Novocain ab. Wie jenes mit Vorteil mit dem Kokain zu vergleichen war, ist der Vergleich dieses Präparats XI mit dem Novocain von großem Interesse. Einerseits ist festzustellen, ob durch den Eintritt des Karbaminsäurerestes die narkotische Wirksamkeit verstärkt wird, andererseits, wie die lokalanästhetische Wirksamkeit beeinflußt wird.

Die Giftigkeit des Präparats steht der des Novocains sehr nahe. Für die Maus ist die tödliche Dose 8—10 mg. Für das Kaninchen ist bei subkutaner Injektion die tödliche Dose 0,3 g pro Kilogramm (für das Novocain 0,25 g). Beide Präparate besitzen eine erregende Rückenmarkswirkung, die bei geringeren Dosen und früher eintritt als eine nachfolgende Großhirnwirkung. Als Beispiele geben wir die folgenden Versuche an, die auch zum Vergleich von Novocain und Präparat XI dienen:

Versuch 54.

Kaninchen von 1200 g erhält 0,06 g Präparat XI subkutan: Bleibt vollkommen ohne Erscheinungen.

Versuch 55.

Kaninchen von 1500 g erhält 0,15 g Präparat XI subkutan: Injektion: 3,07 Uhr.

3,28 Uhr: Noch ohne Besonderheiten.

3,45 Uhr: Beim Anfassen leichter Tetanus der hinteren Extremitäten.

3,48 Uhr: Zittern, Bauchlage, leichter Tetanus, auf Reiz verstärkter Tonus der Beine, genau wie beim Versuch mit Novokain.

Keine Narkose: Dauernd spontane Versuche sich aufrecht zu halten, oder sich aufzurichten.

3,52 Uhr: Stärkere klonische Krämpfe.

4,05 Uhr: Desgl., dabei immer wieder Versuche sich aufzurichten.

4,13 Uhr: Krämpfe vermindert, sitzt wieder in Pausen; auf Reiz erneute Krämpfe.

4,20 Uhr: Läuft wieder, ist aber noch unsicher auf den Beinen. — Erholung.

Versuch 56.

Kaninchen von 1200 g erhält 0,12 g Novocain zum Vergleich subkutan.

9,52 Uhr: Injektion.

10,03 Uhr: Zittern.

10,05 Uhr: Leichter Tonus der hinteren Extremitäten, dann leichte Krämpfe, Seitenlage.

10,12 Uhr: Versucht dauernd sich aufzurichten, verfällt dabei aber immer wieder in Krämpfe, in denen das Tier nach hinten überfällt.

10,15 Uhr: Sitzt, erträgt jedoch Seitenlage, auf Reize werden Krämpfe ausgelöst.

10,22 und 10,27 Uhr: Desgl.

10,35 Uhr: Krämpfe vermindert, versucht zu laufen, dabei wird jedoch wieder ein Krampf ausgelöst, in dem das Tier hinten überfällt. Dann allmähliche weitere Verminderung des Krampfzustandes.

11,20 Uhr: Wieder ohne Besonderheiten.

Bei großen Dosen ist ebenfalls die Wirkung des Präparats XI dieselbe wie die des Novocains, nämlich eine Krampfwirkung, der später ein Lähmungsstadium und Narkose folgt:

Versuch 57.

Kaninchen, 1050 g, erhält 0,44 g Präparat XI.

11,55 Uhr: Subkutan.

12,07 Uhr: Seitenlage, leichte Krämpfe.

12,30 Uhr: Derselbe Zustand, oberflächliche Atmung.

12,45 Uhr: Tod an Atemlähmung.

Bei der Katze ist auch in geringeren Dosen eine Großhirnwirkung vorhanden, dieselbe ist jedoch ebensowenig eine narkotische, wie beim Kaninchen in geringen Dosen, sondern eine erregende. In größeren Dosen wiegt dann die Rückenmarkswirkung bedeutend vor.

Versuch 58.

Katze von 2300 g erhält 10,25 Uhr 0,4 g Präparat XI subkutan. Das Tier wird allmählich schlapp und verfällt in Seitenlage.

10,40 Uhr: Tonischer Streckkrampfanfall, der sich von da ab in kurzen Abständen zum Teil auch in klonischer Form wiederholt. Im Krampfanfall Pupillenerweiterung.

Die Krämpfe vermindern sich ganz allmählich und nehmen mehr die Form von koordinierten Bewegungen an, die von Halluzinationen beeinflußt scheinen.

Nachmittags: Besteht ein Zustand, der an gewisse Psychosen erinnert: Das Tier liegt auf dem Rücken oder der Seite, wälzt sich und schlägt mit den Pfoten in läppischen Bewegungen nach Gegenständen in der Luft, die nicht vorhanden sind. Läppisches Spielen mit dem Schweif oder anderen Gegenständen, Nagen usw. Auf die Beine gesetzt, fällt das Tier sofort um. Dieser Zustand dauert stundenlang an.

7 Uhr p. m.: Das Tier ist noch immer erregt, Zittern der Beine, kann aber wieder sitzen. Am andern Morgen wieder ohne Besonderheiten.

In diesem Versuch ist wohl auch durch eine langsamere Resorption die Wirkung des Präparats verlängert und abgeschwächt worden.

Versuch 59.

Katze von 1800 g erhält 0,4 g Präparat XI subkutan.

4,10 Uhr: Injektion.

4,20 Uhr: Bauch- und Seitenlage ertragen, liegt wie schlafend im Käfig.

4,40 Uhr: Es hat sich eine motorische Erregung zum Teil ähnlich der im vorigen Versuch beschriebenen entwickelt.

5,05 Uhr: Atmung aussetzend (Cheyne-Stockesscher Typ), Narkose, das Tier ist moribund, kurz darauf Tod.

Versuch 60.

Katze von 2050 g erhält 0,5 g Novocain subkutan.

4,25 Uhr: Injektion.

4,40 Uhr: Seitenlage, leichte Krampfzustände.

4,42 Uhr: Heftigere Krämpfe.

5,00 Uhr: Narkose, fast fehlende Atmung, kurz darauf Tod.

Eine irgendwie ausgesprochene Vermehrung der hypnotischen Wirkung des Moleküls durch die Einführung der Urethangruppe ist demnach in den Versuchen nicht zu erkennen.

Bei der intravenösen Injektion bietet die Vergiftung mit Präparat XI dasselbe Bild wie die übrigen Substanzen dieser Gruppe und wie z. B. unter Versuch 2 beschrieben ist. Auch das Novocain verursucht jedoch auch dasselbe Vergiftungsbild und fast dieselbe Ablaufgeschwin-

digkeit: das ist der Grund weshalb auch die tödlichen Dosen bei intravenöser Injektion etwa dieselben sind.

Versuch 61.

Kaninchen, 1250 g, erhält 0,065 g Präparat XI intravenös:

Nach der Injektion kurzdauernder Atemstillstand, dann unter einigen schnappenden Atemzügen Narkose mit einzelnen Krampfbewegungen.

Nach 5 Minuten beginnt sich wieder aufzurichten, nach 10 Minuten Erholung.

Versuch 62.

Kaninchen, 1500 g, erhält 65 mg Novocain intravenös.

4,37 Uhr: Injektion, sofortiges Umsinken, Narkose (erloschene Kornealreflexe) einige Streckkrampfbewegungen.

4,52 Uhr: Beginnt sich wieder aufrichten.

4,57 Uhr: Sitzt wieder normal.

In der anästhesierenden Wirkung auf die Nervenendigungen der Cornea ist Präparat XI dem Novocain etwas überlegen. Nur tritt die Wirkung etwas später ein. Die 2%igen Lösungen beider Substanzen machen noch gute Anästhesie, die 1%ige Lösung des Präparat XI ist der 1%igen Novocainlösung überlegen.

Versuch 63.

Kaninchen 1800 g.

12,20 Uhr: Ins rechte Auge 2% Präparat XI, ins linke Auge 2% Novokain.

12,30 Uhr: Beiderseits vollkommene Anästhesie.

12,40 Uhr: Noch desgl.

Versuch 64.

Kaninchen.

11,40 Uhr: Ins rechte Auge 2% Kokain, ins linke 4% Präparat XI.

11,50 Uhr: Beiderseits Anästhesie, rechts vollkommene, links nicht absolute.

12,00 Uhr: Jetzt beiderseits gleich vollkommene Anästhesie.

12,20 Uhr: Noch Hypästhesie, beiderseits gleich.

Versuch 65.

Kaninchen.

4,45 Uhr: Rechts 1% Novocain, links 1% Präparat XI.

4,50 Uhr: Beiderseits Hypästhesie.

4,55 Uhr: Rechts Hypästhesie, links Anästhesie.

5,10 Uhr: Rechts Hypästhesie, links Anästhesie.

Umgekehrt steht bei der Prüfung am Ischiadicus das Präparat XI dem Novocain gegenüber weit zurück:

Versuch 66.

Kaninchen, beide Ischiadici präpariert. Reaktion beiderseits auf Roll.-Abst. 13 und 75°.

10,35 Uhr: Rechts $^1/_8$ % Novocain, links $^1/_8$ % Präparat XI.

10,50 Uhr: Rechts Reaktion auf Roll.-Abst. 13 und 0°, links auf Roll.-Abst. 13 und 30°.

11,30 Uhr: Rechts Roll.-Abst. 10 cm, links Roll.-Abst. 13 cm und 20°.

Versuch 67.

Kaninchen, dieselbe Versuchsanordnung. Reaktion beiderseits auf Roll.-Abst. 13 und 70°.

12,10 Uhr: Rechts $^1/_4$ % Präparat XII, links $^1/_{16}$ % Präparat X.

12,30 Uhr: Rechts Roll.-Abst. 13 und 20°, links Roll.-Abst. 13 und 60°. Lösungen erneut.

12,55 Uhr: Rechts Roll.-Abst. 12 und 0°, links Roll.-Abst. 13 und 60°. Rechts erneut, links $^1/_4$ % Präparat X.

1,20 Uhr: Rechts Roll.-Abst. 12 cm, links Roll.-Abst. 13 und 20°.

Versuch 68.

Kaninchen, dieselbe Versuchsanordnung. Reaktion beiderseits auf Roll.-Abst. 13 und 45°.

12,30 Uhr: Rechts $^1/_8$ % Präparat XIII, links $^1/_4$ % Präparat XI.

1,00 Uhr: Reaktion beiderseits unverändert.

3,00 Uhr: Desgl.

3,10 Uhr: Rechts $^1/_4$ % Präparat XIII, links $^1/_2$ % Präparat XI.

3,45 Uhr: Beiderseits Reaktion auf Roll.-Abst. 13 und 20°.

4,10 Uhr: Desgl.: keine Anästhesie.

Hierin zeigt sich also die einzige starke Veränderung, die in den physiologischen Eigenschaften des Novocains durch die Einführung der Urethan-NH-Gruppe hervorgerufen wurde. Dieser Unterschied betrifft gerade die geschätzte wesentliche Eigenschaft des Novocains, indem sie dessen sehr gute spezifische anästhesierende Wirkung auf den Nervenstamm so gut wie aufhebt. In allen übrigen Wirkungen haben wir in Präparat XI das fast unveränderte Novocain.

XII. Urethano-Novocain-Chlorhydrat.

Das Novocain läßt sich auch in anderer Weise als es in Präparat XI erreicht ist, mit der Urethangruppe kombinieren. Präparat XII leitet sich vom Novocain ab durch Ersatz der Aminogruppe durch eine Äthylurethangruppe, während das Präparat XI diese Aminogruppe, die für das Novocain charakteristisch ist, noch unverändert besitzt.

Dafür enthält das Präparat XII den ganzen übrigen Rest des Novocains unverändert, in den bei Präparat XI die NH-Gruppe eingeschoben ist. In den beigefügten Formeln sind diese Beziehungen in der Konstitution veranschaulicht und gleichzeitig auch das gleich zu beschreibende Präparat XIII berücksichtigt, das dem Novocain gegenüber beide Veränderungen der Präparate XI und XII besitzt, also sich zu Präparat XI verhält wie Präparat XII zum Novocain, es ist das Äthylurethan des Präparats XI.

$C_2H_5OOC \cdot NH \cdot C_6H_5$	Phenylurethan.
$C_2H_5OOC \cdot NH \cdot C_6H_4 \cdot COOC_2H_4N(C_2H_5)_2HCl$	Präparat XII.
$NH_2 \cdot C_6H_4 \cdot COOC_2H_4N(C_2H_5)_2HCl$	Novocain.
$NH_2 \cdot C_6H_4NH \cdot COOC_2H_4N(C_2H_5)_2HCl$	Präparat XI.
$C_2H_5OOC \cdot NH \cdot C_6H_4NH \cdot COOC_2H_4N(C_2H_5)_2HCl$	Präparat XIII.

Wir werden sehen, daß dieses Äthylurethan des Novocains wesentlich andere Eigenschaften besitzt als das Präparat XI. Das Präparat XIII dagegen schließt sich in seinen Eigenschaften ganz dem Präparat XI an, obwohl es wie XII die Äthylurethangruppe enthält.

Auch in der Form, in der sie in Präparat XII vorhanden ist, gibt die Urethangruppe dem Molekül keine besseren narkotischen Eigenschaften:

Versuch 69.

Kaninchen von 1200 g erhält 36 mg Präparat XII subkutan. Keine Wirkungen.

Versuch 70.

Kaninchen von 1800 g erhält 70 mg Präparat XII subkutan.
4,05 Uhr: Injektion.
4,10 Uhr: Krämpfe, die 4,25 Uhr noch unverändert sind.
4,40 Uhr: Krämpfe geringer, Beginn der Erholung.
4,50 Uhr: Beginnt sich wieder aufzurichten.

Versuch 71.

Kaninchen von 1200 g erhält 72 mg Präparat XII subkutan.
4,08 Uhr: Injektion.
4,13 Uhr: Beginn der Krämpfe in derselben Weise wie bei Versuch 52 und 53.
4,15 Uhr: Starker Tonus der Extremitäten, keine Narkose.
4,22 Uhr: Ruhelage in Opisthotonus und Tonus der Extremitäten, Kornealreflex usw. erhalten, keine Narkose.
4,25 Uhr: Versucht sich wieder aufzurichten, dann ganz rasche Erholung.
4,27 Uhr: Sitzt wieder, nur noch etwas Zittern.

Von dem Gedanken ausgehend, daß durch eine langsamere Resorption eine allmählichere Applikation des Giftes an den Ort seiner Wirkung und dadurch eine vorwiegend narkotische Wirkung erreicht werden könnte, wurde aus dem Präparat XII die freie Base hergestellt und in Öl gelöst subkutan injiziert:

Versuch 72.

Kaninchen von 1600 g erhält 70 mg der Base gelöst in 7 ccm Öl, subkutan.

5,30 Uhr: Injektion.

5,35 Uhr: Heftige Krämpfe, Kaukrämpfe, Opistotonus, die allmählich nachlassen, der Kornealreflex bleibt dauernd erhalten: also keine Narkose.

6,00 Uhr: In Seitenlage leichte Hypnose (?) in der noch immer leichte Krämpfe auftreten. — Erholt sich und überlebt.

Die Resorption der freien Base in der öligen Lösung ist demnach keineswegs langsamer vonstatten gegangen. Es muß demnach die ganze Lösung emulgiert in den Kreislauf gelangt sein und das Gift dann im Zentralnervensystem und seinen Lipoiden günstigere Lösungsbedingungen gefunden haben als in dem sich vielleicht spaltenden fetten Öl.

Vergleicht man die Wirkung des Präparats XII mit den in Versuch 55 und 56 demonstrierten Wirkungen des Novocains und des Präparats XI, dann erkennt man, daß lediglich die Giftigkeit des Präparats XII eine größere ist, bei einer entsprechend geringeren Dose aber durch dieses Urethanderivat des Novocains dieselben Wirkungen hervorgerufen werden wie durch Novocain und Präparat XI.

Die tödliche Dose für die Maus ist 4 mg Präparat XII. Beim Kaninchen zeigt sich bei der intravenösen Injektion die sehr hohe Toxizität noch deutlicher: die tödliche Dose liegt dann zwischen 10 und 16 mg pro Kilogramm.

Versuch 73.

Kaninchen, 1500 g, erhält 16 mg Präparat XII intravenös.

Sofortiges Umsinken, nach $^1/_2$ Minute Krämpfe bei anscheinend tiefer Narkose (Kornealreflex fehlt).

Nach 5 Minuten wieder beginnende Erholung.

Nach 10 Minuten wieder völlig ohne Besonderheiten.

Versuch 74.

Kaninchen, 1500 g, erhält 24 mg Präparat XII intravenös.

Der Tod erfolgt sofort, fast während der Injektion.

Diese sehr giftige Substanz übertrifft alle bisherigen Präparate an anästhetischer Wirksamkeit. An der Cornea ist sogar noch eine

$^1/_4$%ige Lösung völlig anästhesierend wirksam und einer 2%igen Novocainlösung gleichwertig. Es ist jedoch selbst in dieser geringen Konzentration nicht ganz frei von einer Art von Reizwirkung, die sich in der Entstehung kleiner Dellen in der Cornea bemerkbar macht, die allerdings wieder verschwinden, die aber doch auf eine eingreifendere Wirkung auf das Epithel schließen lassen. Dementsprechend ist auch die Dauer der Anästhesie eine sehr große, besonders wenn eine wenigstens 1%ige Lösung verwendet wird.

Versuch 75.

Kaninchen.

12,30 Uhr: Ins rechte Auge 4% Novocain, ins linke $^1/_4$% Präparat XII.

12,32 Uhr: Rechts keine deutliche Wirkung, links vollkommene Anästhesie.

12,40 Uhr: Rechts Hypästhesie, links Anästhesie, Delle an Stellen der Cornea, die unberührt sind.

1,00 Uhr: Rechts ohne Besonderheiten, links völlige Anästhesie.

1,15 Uhr: Rechts ohne Besonderheiten, auch links wieder empfindlich.

Hier entspricht der intensiven Wirkung auf die Nervenendigungen der Cornea auch eine sehr gute Wirkung auf den sensiblen Nervenstamm, die der des Novocains gleichkommt. Beide verursachen noch bis zu Verdünnungen von $^1/_{32}$ und $^1/_{64}$% völlige Anästhesie, eine Wirkung, die man wohl berechtigt ist als die maximale zu betrachten.

Versuch 76.

Kaninchen, beide Ischiadici präpariert. Reaktion beiderseits auf Roll.-Abst. 13 und 60°.

12,15 Uhr: Rechts $^1/_{32}$% Novocain, links $^1/_{32}$% Präparat XII.

12,35 Uhr: Rechts Reaktion auf Roll.-Abst. 13 und 45°, links auf Roll.-Abst. 13 und 40°.

12,55 Uhr: Rechts auf Roll.-Abst. 9 cm, links auf Roll.-Abst. 10 cm.

Versuch 77.

Kaninchen, dieselbe Versuchsanordnung. Reaktion beiderseits auf Roll.-Abst. 13 und 65°.

5,00 Uhr: Rechts $^1/_{64}$% Novocain, links $^1/_{64}$% Präparat XII.

5,20 Uhr: Rechts Roll.-Abst. 13 und 20°, links Roll.-Abst. 13 und 30°.

5,45 Uhr: Rechts Roll.-Abst. 10 cm, links Roll.-Abst. 8 cm.

6,00 Uhr: Rechts Roll.-Abst. 11 cm, links Roll.-Abst. 10 cm.

(nach jeder Prüfung der Reaktion wurden dieselben $^1/_{64}$%igen Lösungen erneut).

Das Präparat XII käme seiner anästhetischen Wirksamkeit nach für die praktische Anwendung sehr in Betracht, weil es mit der

guten Wirkung auf den Nervenstamm auch eine intensive Anästhesierung der Nervenendapparate verbindet. Diese letztere Wirkung ist jedoch an der Cornea schlecht zu verwerten wegen der Reizwirkung auf das Epithel, für die Schleimhautanästhesie ist die starke Giftigkeit des Präparats bei etwaiger rascher Resorption zu gefährlich. Am Nervenstamm ist aber das weit weniger giftige Novocain dem Präparat XII gleichwertig.

XIII. Karboxäthyl-p-aminophenylkarbaminsäure-diäthylamino-äthanolester-chlorhydrat.

Die Konstitution dieses Äthylurethans des Präparats XI wurde oben im Zusammenhang mit der des vorigen Präparats besprochen, es steht seiner Grundsubstanz Präparat XI seiner Wirkung nach sehr nahe.

Die Giftigkeit ist noch etwas geringer, die tödliche Dose ist für die Maus 10 mg, für das Kaninchen bei intravenöser Injektion 80 mg pro Kilogramm. Die Erscheinungen bei den Vergiftungen sind dieselben wie bei den vorigen Präparaten, so daß sich die ausführlichere Beschreibung der entsprechenden Versuche erübrigt. Auch hier ist trotz der zwei Urethangruppen eine Verstärkung der narkotischen Wirksamkeit nicht nachzuweisen.

Versuch 78.

Kaninchen von 1500 g erhält 0,22 g Präparat XIII.

11,05 Uhr: Subkutan.

11,15 Uhr: Erstes Symptom: Tonus der Extremitäten: steht auf steif gestreckten Beinen, dann wieder mehrere Minuten ohne Besonderheiten.

11,20 Uhr: Laufkrampf, dann wieder Ruhe.

11,25 Uhr: Erneuter Laufkrampf, durch einen Reiz ausgelöst.

11,32 Uhr: Ruhig, ohne Besonderheiten.

11,45 Uhr: Heftigerer Krampfanfall in Seitenlage, der dann wieder in einen Laufkrampf übergeht, darauf auf jeden Reiz Tonus der Extremitäten von wechselnder Stärke.

12,05 Uhr: Noch Tonus und auf Reiz Krämpfe, von da ab allmähliche Abnahme der Erregbarkeit.

12,55 Uhr: Noch leichter Tonus.

Nachmittags wieder ohne Besonderheiten.

Bei größeren Dosen erfolgt in Narkose der Tod nach einem anfänglichen Zustand wie in Versuch 78 beschrieben.

In seiner anästhesierenden Wirkung auf die Cornea des Kaninchens kommt das Präparat XIII dem Präparat XI gleich, übertrifft also das Novocain etwas. Die 1⁰/₀ige Lösung ist noch gut wirksam.

Versuch 79.

Kaninchen erhält

11,50 Uhr: Ins linke Auge 1 % Präparat XIII, rechts andere Lösung.
12,00 Uhr: Beiderseits vollkommen anästhetisch.
12,10 Uhr: Links noch starke Hypästhesie, rechts Anästhesie.
12,20 Uhr: Beiderseits wieder empfindlich.

In ähnlicher Weise schließt sich das Präparat XIII auch in seiner geringen Wirksamkeit auf den sensiblen Nervenstamm dem Präparat XI an: die 1/4 %ige Lösung steht eben noch an der Grenze der Wirksamkeit.

Versuch 80.

Kaninchen, beide Ischiadici präpariert. Reaktion beiderseits auf Roll.-Abst. 13 und 60° Neigung.

6,00 Uhr: Rechts 1 % Präparat XIII, links 1 % Präparat »T«.

6,25 Uhr: Rechts auf Roll.-Abst. 13 und 0° keine Reaktion, links auf Roll.-Abst. 13 und 60° positive Reaktion.

6,50 Uhr: Rechts auf Roll.-Abst. 10 cm Reaktion, links auf Roll.-Abst. 13 und 20°.

Versuch 81.

Kaninchen, dieselbe Versuchsanordnung. Reaktion beiderseits auf Roll.-Abst. 13 und 45°.

4,30 Uhr: Rechts 1/8 % Präparat XVI, links 1/4 % Präparat XIII.

5,10 Uhr: Rechts auf Roll.-Abst. 13 keine Reaktion, links auf Roll.-Abst. 13 und 0° positive Reaktion.

5,30 Uhr: Rechts Reaktion auf Roll.-Abst. 11 cm, links auf Roll.-Abst. 12 cm.

Weitere Belege und Vergleiche mit Präparat XI vgl. Versuche Nr. 67 und 68 unter Präpärat XI.

XIV. Benzylkarbaminsäure-diäthylaminoäthanolester-chlorhydrat.

Die folgenden Präparate enthalten die Phenylurethangruppe nicht mehr, obwohl sie sich in gewisser Beziehung vom Phenylurethan oder direkter vom Präparat I ableiten lassen. Wie die nachstehenden Formeln 1—6 veranschaulichen, unterscheiden sie sich von diesem durch die Einschiebung einer CH_2- bzw. C_2H_4-Gruppe in den Phenylurethanrest; die Präparate XIV und XV sind dementsprechend dem Präparat I homolog.

(1)	$C_6H_5 \cdot NH \cdot COOC_2H_5$	Phenylurethan.
(2)	$C_6H_5 \cdot NH \cdot COOC_2H_4N(C_2H_5)_2HCl$	Präparat I.
(3)	$C_6H_5 \cdot N(CH_3) \cdot COOC_2H_4N(C_2H_5)_2HCl$	Präparat II.
(4)	$C_6H_5 \cdot CH_2NH \cdot COOC_2H_4N(C_2H_5)_2HCl$	Präparat XIV.
(5)	$C_6H_5 \cdot CH_2CH_2 \cdot NH \cdot COOC_2H_4N(C_2H_5)_2HCl$	Präparat XV.
(6)	$C_6H_5NH \cdot CH_2COOC_2H_4N(C_2H_5)_2HCl$	Präparat XVI.

Das Präparat XIV, Benzylkarbaminsäure-diäthylaminoäthanolester, enthält noch die Urethangruppe und ist isomer mit dem Präparat II, von dem es sich nur dadurch unterscheidet, daß die beiden bei diesem an das Urethanstickstoffatom getretenen Substituenten in eine Kette zusammengetreten sind, so daß die Phenyl-Gruppe nur durch Vermittlung der CH_2-Gruppe mit dem Stickstoff verbunden ist; es ist demnach ein Benzylurethan. Das Präparat XV entspricht in analoger Weise dem Präparat III, ist dementsprechend ein Homobenzylurethan.

Das Präparat XVI umgekehrt, das zwar ebenfalls mit II isomer ist, unterscheidet sich prinzipiell dadurch, daß es die Urethangruppe nicht mehr enthält. Hier ist die CH_2-Gruppe zwischen das NH und die Carbonylgruppe des Carbaminsäurerestes eingetreten, wodurch ein Phenylglycinderivat entstanden ist.

Das Präparat XIV steht seiner Wirkung nach dem Präparat II nahe, zu dem es auch die auseinandergesetzten chemischen Beziehungen hat. Die Giftigkeit ist geringer als die des Präparates I, die tödliche Dose ist für die Maus 12 mg, für das Kaninchen bei intravenöser Injektion 50 mg. Die Vergiftungserscheinungen sind dieselben wie bei den Vergleichpräparaten.

Die anästhesierende Wirkung an der Cornea des Kaninchens entspricht etwa der des Novocains: die 2% Lösung ist noch sicher wirksam, die 1% nur noch unsicher:

Versuch 82.

Kaninchen erhält:

5,35 Uhr: ins rechte Auge 4% Präparat »T«	ins linke Auge 1% Präparat XIV
5,38 Uhr: zugekniffen	nur hypästhetisch, erneut 1% Präparat XIV
5,52 Uhr: gereizt, aber anästhetisch	nur hypästhetisch, 2% Präparat XIV eingetr.
5,55 Uhr: Chemosis conjunctivae	reizlose Anästhesie
6,15 Uhr: idem, Trübung der Cornea	wieder empfindlich, reizlos.

Versuch 83.

Kaninchen erhält:

4,35 Uhr: ins rechte Auge 4% Präparat XIV	ins linke Auge 4% XVI
4,42 Uhr: anästhetisch	normal empfindlich
5,25 Uhr: 4% Präparat XIV	10% Präparat XVI
5,30 Uhr: Anästhesie	normale Empfindlichkeit
5,40 Uhr: desgl.	desgl.
5,57 Uhr: noch vollkommen anästhetisch	trotz Wiederholung der Applikation derselben Lösung keine Wirkung
6,15 Uhr: beiderseits wieder empfindlich.	

Auch am Ischiadicus hat das Präparat XIV eine günstige Wirkung, die der des Novocains sehr nahekommt:

Versuch 84.

Kaninchen, beide Ischiadici präpariert.

Reaktion rechts auf Roll.-Abst. 13 und 55°	links auf Roll.-Abst. 13 und 65°
5,35 Uhr: $^1/_8$% Präparat XVI	$^1/_{16}$% Präparat XIV
6,10 Uhr: beiderseits unveränderte Erregbarkeit, Lösungen erneut	
6,25 Uhr: Roll.-Abst. 13 und 55°	Roll.-Abst. 13 und 0°
7,00 Uhr: Roll.-Abst. 13 und 55°	Roll-Abst. 12 cm.

Weitere vergleichende Versuche siehe unter dem Präparat XVI, Versuch 86 und 87.

Das Präparat XIV kommt nach diesen Versuchen in seinen Wirkungen dem Novocain und dem eng verwandten Präparat II nahe, steht diesen Anästheticis jedoch in seiner Wirkung auf den sensiblen Nervenstamm und durch seine größere Giftigkeit bei intravenöser Injektion entschieden nach.

XV. Homobenzylkarbaminsäure-diäthylaminoäthanolester-Chlorhydrat.

Das nächst höhere Homologe des Präparats XIV, das dem Präparat III entspricht, wie jenes dem Präparat II, das Homobenzylurethan des Diäthylaminoäthanols zeigt auch mit dem Präparat III, dem Phenyläthylurethan, dem es chemisch isomer ist, physiologische wesentliche Ähnlichkeiten.

In erster Linie ist die Giftigkeit dem niederen Homologen gegenüber auch hier auf annähernd die doppelte erhöht. Bei denselben Vergiftungserscheinungen ist die tödliche Dose für das Kaninchen bei intravenöser Injektion 30 mg pro Kilo, niedere Dosen werden ertragen.

Versuch 85.

Kaninchen von 1200 g erhält 36 mg Präparat XV intravenös. Das Tier sinkt während der Injektion um und geht wenige Sekunden danach an Atemstillstand ein.

Die anästhesierende Wirkung des Präparats XV ist eine sehr günstige und übertrifft das Präparat III, das in dieser Beziehung ein wenig aus der Reihe seiner Homologen II und IV herausfällt. An der Cornea bewirkt die 2 %ige Lösung noch eine gute, wenn auch nicht lang anhaltende Anästhesie.

Versuch 86.

Kaninchen erhält:

3,15 Uhr: in den rechten Conjunctivalsack 2 % Präparat XV, in den linken 10 % Präparat »M«.

3,20 Uhr: rechts Anästhesie, links leichte Reizung, keine Anästhesie.

3,35 Uhr: rechts noch starke Hypästhesie, links normale Empfindlichkeit.

3,40 Uhr: beiderseits gleiche Empfindlichkeit.

Auch in der Wirkung auf den Ischiadicus kommt Präparat XV dem Novocain wenigstens gleich.

Versuch 87.

Kaninchen, beide Ischiadici präpariert:

11,10 Uhr: Reaktion beiderseits auf Roll.-Abst. 13 und 60° Neigung. Rechts $^1/_{16}$ % Novocain, Links $^1/_{16}$ % Präparat XV.

11,50 Uhr: Rechts Reaktion auf Roll.-Abst. 13 und 30°, links auf 13 und 20°.

12,00 Uhr: Rechts $^1/_8$ % Novocain, Links $^1/_8$ % Präparat XV.

12,20 Uhr: Rechts Reaktion auf Roll.-Abst. 12 cm, Links auf 11 cm (ohne Neigung). Lösungen erneut.

12,45 Uhr: Reizbarkeit unverändert.

Wie das Präparat IV ist dementsprechend auch das Homobenzylurethan bei guter Wirksamkeit nur wegen seiner großen Giftigkeit, die die doppelte der des Novocains ist, für den Gebrauch am Menschen ungeeignet.

XVI. Phenylglyzin-diäthylaminoäthanolester-chlorhydrat.

Entsprechend seiner oben beschriebenen andersartigen chemischen Konstitution ist das Präparat XVI auch pharmakologisch anders wirksam als das isomere Präparat II. Es ist giftiger und wirkt schwächer anästhetisch. Interessant ist aber, daß diesem in seiner Konstitution doch von allen bisher bekannten Lokalanästheticis ab-

weichenden Körper trotzdem eine gewisse, nicht unbedeutende anästhesierende Wirkung zukommt.

Für die Maus ist die tödliche Dose 6 mg. Die Krampfwirkung tritt hier hinter einer rasch einsetzenden Lähmung zurück. Am Kaninchen ist die Wirkung eine ähnliche.

An der Kaninchencornea ist das Präparat XVI unwirksam. Auch die 10%ige Lösung vermag keine Anästhesie hervorzurufen. Vgl. Versuch 83.

Trotzdem ist dieses Präparat am Ischiadicus sehr deutlich wirksam, besser als das Präparat VIII, das an der Cornea ebenfalls unwirksam ist und besser als die Präparate X und XI, die an der Cornea sogar in 1%igen Lösungen noch wirken. Die $^1/_4$%ige Lösung vermag noch völlige Anästhesie hervorzurufen.

Versuch 88.

Kaninchen, beide Ischiadici präpariert, reagiert beiderseits auf Roll.-Abst. 13 und 60° Neigung.

11,45 Uhr: Rechts 1% Präparat XVI, links 1% Präparat XIV.

12,20 Uhr: Beiderseits keine Reaktion auf Roll.-Abst. 10 cm.

Versuch 89.

Kaninchen, dieselbe Versuchanordnung. Reagiert rechts auf Roll.-Abst. 13 und 40°, links auf Roll.-Abst. 13 und 45°.

4,20 Uhr: Rechts $^1/_4$% Präparat XVI, links $^1/_4$% Kontrollpräparat.

5,20 Uhr: Rechts Roll.-Abst. 11 cm, links Roll.-Abst. 8 cm.

Vgl. auch Versuch 84.

Wir haben also in Präparat XVI eine Substanz, die auf den Nervenstamm recht gut, auf die sensiblen Nervenendigungen nicht einwirkt.

Zusammenfassendes.

I. Zur Methodik.

Alle Versuche haben ergeben, daß zwischen den Resultaten der Prüfung an der Kornea und den am Ischiadicus gewonnenen sich große Unterschiede ergeben können. Man wird dementsprechend nie unterlassen dürfen, ein zu prüfendes Mittel mit beiden Methoden zu untersuchen.

Umgekehrt haben die Prüfungen an der Froschpfote dieselben Resultate gegeben wie die an der Kornea. Derartige vergleichende Versuche mit diesen beiden Methoden sind unter den Präparaten VI und VII angegeben. Da jedoch diese Präparate beide am Ischiadicus und an der Cornea relativ günstige Resultate ergeben haben, wollen

wir noch Versuche angeben, in denen das Verhältnis der mit den verschiedenen Methoden erhaltenen Resultaten zueinander deutlicher in Erscheinung tritt. Am besten eignet sich dazu ein Vergleich des am Nervenstamm sehr günstig, an der Kornea schwach wirksamen Novocains mit den guten Anästheticis für die Cornea, Präparat VII und Kokain.

Versuch 90.

Rana temporaria, 5. II. Hirn zerstört, reagiert 6. II. 11 Uhr a. m. auf N/20 H_2SO_4 beiderseits in 7 Sekunden.

11,17 Uhr: Rechtes Bein in 4% Novocain, linkes in 1% Kokain.

11,42 Uhr: Abgespült, reagiert auf N/20 H_2SO_4: Rechtes Bein in 3 Sekunden, linkes in 2 Sekunden.

11,55 Uhr: Rechtes Bein in 6% Novocain, linkes in 2% Präparat VII.

12,30 Uhr: Abgespült, reagiert auf N/20 H_2SO_4: Rechtes Bein nach 30 Sekunden, linkes nach 7 Sekunden.

Also die 4%ige Novocainlösung ist noch fast unwirksam, erst die 6%ige wirksam, während bei Kokain und Präparat VII schon die 1%igen, sicher die 2%igen Lösungen wirken.

Versuch 91.

Rana temporaria, in derselben Weise präpariert, 12 Uhr mittags.

5,02 Uhr: Reagiert beiderseits auf N/20 H_2SO_4 in 5 Sekunden. Linkes Bein in 4% Novocain, rechtes in 1% Präparat VII.

5,13 Uhr: Abgespült, beiderseits unveränderte Empfindlichkeit.

5,19 Uhr: Linkes Bein in 4% Novocain, rechtes in 1% Präparat VII.

5,44 Uhr: Abgespült. Reaktion auf N/20 H_2SO_4: Linkes Bein nach 12 Sekunden, rechtes nach 20 Sekunden.

5,50 Uhr: Linkes Bein in 4% Novokain, rechtes in 1% Präparat VII.

6,20 Uhr: Abgespült, Reaktion auf N/20 H_2SO_4: Linkes Bein nach 19 Sekunden, rechtes nach 18 Sekunden.

Auch dieser Versuch zeigt die Gleichwertigkeit der 4%igen Novokainlösung mit der 1%igen Lösung von Präparat VII, ein Befund, der mit dem Vergleich an der Cornea übereinstimmt, der ebenfalls die vierfache Verdünnung von Präparat VII dem Novocain gleichwertig zeigte. Umgekehrt ergab die Prüfung am Nervenstamm ein ganz anderes Verhältnis, eine wesentlich bessere Wirkung von Novocain als von Präparat VII.

In ähnlicher Weise entspricht auch bei anderen Präparaten die Wirkung auf die sensiblen Nerven der Froschhaut der auf die Kaninchenkornea. Wir haben beispielsweise in dem Benzoylpiperidoäthanolchlorhydrat ein dem Novocain nahestehendes Präparat, das auf die Kornea erst in 5—10%iger Lösung günstig anästhetisiert, in der Wirkung auf den Ischiadicus aber dem Novocain sehr nahe kommt.

Auch hier entspricht die Wirkung auf die Froschhaut der auf die Cornea und steht dem Kokain weit nach:

Versuch 92.

Rana esculenta, dekapitiert 11 Uhr a. m.

5,15 Uhr: Reagiert beiderseits prompt auf $^1/_{12}$% HCl: Linkes Bein in 5% »Piperido«, rechtes Bein in 4% Kokain.

5,20 Uhr: Abgespült, reagiert auf $^1/_{12}$% HCl: Linkes Bein nach 6 Sekunden, rechtes nach 12 Sekunden.

5,25 Uhr: Nochmals in dieselben Lösungen.

5,30 Uhr: Abgespült, reagiert auf $^1/_{12}$% HCl: Linkes Bein nach 6 Sekunden, rechtes nach 35 Sekunden nicht mehr.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß die verschiedenartigen Präparate auf die Kaninchencornea und die sensiblen Nerven der Froschpfote in denselben Konzentrationen wirksam sind, während für die Wirkung auf den sensiblen Nervenstamm ganz andere Konzentrationen in Betracht kommen, wobei die Präparate sich ihrer Wirksamkeit nach auch in anderer Reihe ordnen. Da die Methode an der Froschhaut umständlicher und sehr von der wechselnden Empfindlichkeit des Materials abhängig, daher auch weniger zuverlässig ist, kann ihr die Prüfungsmethode an der Cornea vorgezogen werden, die dieselben Resultate rascher und einfacher liefert.

II. Die Wirkung auf Nervenstamm und Nervenende.

Über die größeren Unterschiede, die sich bei den Prüfungen der Präparate am Nervenstamm und am Nervenende (Cornea oder Froschhaut) ergeben haben, gibt die nebenstehende Tabelle eine Übersicht. In dieser Tabelle sind die Präparate nach dem Verhältnis der Wirkung auf die Cornea zu der auf den Ischiadicus geordnet, das in der fünften Spalte eingetragen ist. Wie man sieht, ist dieses Verhältnis bei Präparat XI 1 : 1, bei Präparat II aber 1 : 160 und kommt dazwischen in allen Abstufungen vor. Ja, die Präparate VIII und XVI wirken sogar nur auf den Nervenstamm, und es sind dementsprechend auch Präparate möglich, die auf den Nervenstamm eine dem Novokain sehr nahestehende Wirkung besitzen, während sie auf das Nervenende unwirksam sind. Auf kleine Differenzen der Zahlen kann natürlich bei der Abhängigkeit der Versuche von einem variablen Tiermaterial kein Wert gelegt werden. Wir haben aber hier sehr große Unterschiede zwischen Substanzen, die mehr auf die eine oder

I. Nr.	II. Präparat	III. Wirksame Konzentration % für Ischiadicus (a)	IV. für Cornea (b)	V. Verhältnis a : b	VI. Toxizität (tödl. Dose f. Kaninchen intravenös) ccm (c)	VII. c/a
1	VIII	4,0	—	1 : ∞	—	—
2	XVI	0,25	—	1 : ∞	—	—
3	II	0,03125	5,0	1 : 160	60	1920
4	Novocain	0,0156	2,0	1 : 128	60	3840
5	Kokain	0,01	1,0	1 : 100	20	2000
6	IV	0,0625	5,0	1 : 80	30	480
7	V	0,0625	5,0	1 : 80	30	480
8	VI	0,0156	0,5	1 : 32	15	960
9	VII	0,03125	1,0	1 : 32	15	480
10	XIV	0,0625	2,0	1 : 32	50	800
11	III	0,25	7,5	1 : 30	30	120
12	IX	0,25	5,0	1 : 20	20	100
13	I	0,0625	1,0	1 : 16	20	320
14	XII	0,0156	0,25	1 : 16	12	768
15	X	0,5	4,0	1 : 8	35	70
16	XIII	0,25	1,0	1 : 4	80	320
17	XI	1,0	1,0	1 : 1	70	70

die andere Stelle des sensiblen Nerven wirken, zwischen Schleimhautanästheticis und Leitungsanästheticis, und es gibt Mittel, die für den einen Zweck außerordentlich brauchbar, für den anderen aber unbrauchbar sein können. Es ist innerhalb der Gruppe der Anästhetika eine wohl zu charakterisierende Ortsspezifität möglich.

Diese Tatsache ist nur dadurch zu erklären, daß auch der speziellere Mechanismus der Wirkung auf die verschiedenen Stellen des sensiblen Nerven ein verschiedener sein muß. Es gibt Mittel, deren Wirksamkeit, obwohl natürlich auf das leitende Element gerichtet, doch an das Vorhandensein der Nervenscheiden, wohl speziell der Markscheiden, gebunden ist oder doch durch deren Anwesenheit wesentlich verstärkt wird, und es gibt andere Substanzen, die ebensogut am freien Achsenzylinder, den Nervenenden, angreifen. In welcher Weise aber die Nervenscheide die Wirkung auf den Achsenzylinder beeinflußt, darüber lassen sich nur Vermutungen aufstellen, doch liegt am nächsten, die Ursache des Unterschiedes in Permeabilitäts- und Löslichkeitsverhältnissen der Membranen zu suchen. Durch solche können die Gifte am Achsenzylinder konzentriert und vor dem

raschen Abtransport durch den Saftstrom geschützt werden. Durch solche Umstände ist es möglich, daß allgemein und am freien Achsenzylinder wenig wirksame Mittel am markhaltigen Nervenstamm zu einer starken Wirkung gelangen und eine gute Leitungsanästhesie bewirken.

In diesem Punkt liegt aber auch die praktische Bedeutung dieses Verhältnisses. Ein so für den Nervenstamm allein spezifisches Mittel kann auch relativ ungiftig und damit für die praktische Anwendung geeigneter sein. In der Tat findet sich das bei unseren Substanzen im allgemeinen bestätigt. Die Brauchbarkeit eines Mittels hängt zwar noch von anderen Eigenschaften ab, ist aber jedenfalls proportional der tödlichen Dose und umgekehrt proportional der eben noch wirksamen Konzentration: ein ungefähres Maß für die Brauchbarkeit der Substanzen geben demnach die in der siebenten Spalte der Tabelle verzeichneten Verhältniszahlen, die zeigen, daß im allgemeinen die Präparate mit der größten Nervenstammspezifität, also dem kleinsten Bruch in der Spalte 5, auch nach Spalte 7 die größte ausnutzbare Wirksamkeit haben. In dieser Richtung kann durch Steigerung der Spezifität die Möglichkeit eines idealen Leitungsanästhetikums erhofft werden.

Eine ähnliche Spezifität auf die Nervenendigungen läßt sich nicht so deutlich nachweisen. Unter eine solche Klasse würden allenfalls die Präparate XI, XII und XIII als Schleimhautanästhetika zu rechnen sein. Für Präparat XI und XIII würde aber die Einreihung sofort anders ausfallen, wenn man ihre nur sehr kurze Wirkungsdauer mit berücksichtigen würde. In Präparat XII (ähnlich auch in I, VI und VII) zeigt sich aber, daß diese stärkeren Schleimhautmittel auch die stärkeren Allgemeingifte sind und dadurch schon etwaige Vorzüge vor dem Kokain aufgehoben werden.

III. Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung.

Für die viel diskutierte Frage der Beziehungen der physiologischen Wirkung zu der chemischen Konstitution lassen sich aus unserem Versuchsmaterial ebenfalls interessante Gesichtspunkte gewinnen.

In erster Linie wurde bei allen Präparaten gezeigt und mehrfach hervorgehoben, daß eine »Gruppenwirkung« der Urethangruppe oder Phenylurethangruppe in keinem Fall mehr vorhanden ist. Alle charakterisieren sich als Alkaloide vom Typus des Kokains. Eine Vermehrung der sedativen oder hypnotischen Wirkung des Alka-

loidmoleküls durch die Einführung der Urethangruppe ist bei keinem Präparat ausgesprochen, meistens jedoch sicher nicht vorhanden. Höchstens bei einzelnen Tierarten (Mäusen) ist bisweilen die hypnotische Komponente der Alkaloidwirkung deutlicher. Meistens kommt sicher das stärkere Hervortreten derselben bei der subkutanen Injektion nur dadurch zustande, daß infolge der leichteren Spaltbarkeit der Urethangruppe ein gleichmäßigerer und langsamerer Strom des Giftes durch die Zelle erzielt wird. Das ist aber keine primäre Wirkung des ganzen Moleküls mehr, sondern nur ein sekundärer physiologischer Effekt einer chemischen Eigenschaft. Das Fehlen der Schlafwirkung bei diesen Urethanen zeigt, daß das Molekül als Ganzes mit den von seiner Konstitution abhängigen physikalischen Eigenschaften die physiologischen Wirkungen einer Substanz beherrscht, nicht die eine oder die andere Gruppe. Es ist deshalb nicht möglich, durch die Einführung einer Gruppe in ein Molekül mit Sicherheit auch die physiologischen Eigenschaften einzuführen, die man bei andern Substanzen dieser Gruppe zuzuschreiben geneigt ist. Insbesondere läßt sich bei der Synthese einer Substanz mit verschiedenen als wirksam angenommenen Radikalen nicht vorhersehen, ob nicht die eine Komponente die Eigenschaften des ganzen Moleküls so beherrscht, daß die andern in ihren Wirkungen verschwinden.

Andererseits lassen sich chemisch sich nahestehende Substanzen in Gruppen auch physiologisch ähnlicher Stoffe vereinigen. Eine solche Serie, die chemisch eine homologe Reihe darstellt, haben wir in den Präparaten II, III und IV, denen sich auch das ganz ähnlich aufgebaute Präparat V anschließt. Gegenüber dem rein aromatisch substituierten Carbaminsäureester (Präparat I) ist in diesen Substanzen noch eine Alkylgruppe als zweiter Substinent eingeführt. Dadurch ist bei allen eine Verminderung der Giftigkeit und der anästhesierenden Wirkung auf die Cornea eingetreten, bei erhaltener günstiger Wirkung auf den leitenden sensiblen Nervenstamm. Merkwürdigerweise ist dieser Unterschied gegenüber dem Präparat I am ausgesprochensten bei dem Methylderivat (II) und nimmt bei der Substitution mit höheren Alkylen die Spezifität der Richtung der Wirkung auf den Nervenstamm ab.

Ganz analog verhalten sich die mit II und III isomeren Präparate XIV und XV, die sich von jener nur dadurch unterscheiden, daß die Phenylgruppe statt an den Stickstoff an die Alkylgruppe gebunden ist. Obwohl diese Präparate die Phenylurethangruppe gar nicht mehr enthalten, sondern statt dessen eine Benzyl- bzw.

Homobenzylurethangruppe sind sie ihren Isomeren sehr ähnlich, ähnlicher selbst als die Homologen unter sich.

In entsprechender Weise sind sich auch die rein aromatisch substituierten Präparate I, VI und VII in ihrer physiologischen Wirkung sehr nahe verwandt. Sie haben die stärkere Wirkung auf die Nervenendigungen (Kaninchencornea und Froschpfote) sowie die größere Giftigkeit gemeinsam bei nicht besserer Wirkung auf den Nervenstamm.

Auch diese Verhältnisse zeigen wieder, daß vielfach nicht eine in einem Molekül vorhandene Gruppe wie die Phenylurethan- oder Benzylurethangruppe für die physiologischen Eigenschaften von Substanzen maßgebend ist, sondern gewisse für homologe Reihen geltende Gesetzmäßigkeiten, die auch für die physikalischen Eigenschaften nachzuweisen sind, für die Wirkungen auf das physiologische Substat wesentlicher sein können.

XIII.

Aus der medizinischen Klinik zu Heidelberg.

Über Zuckerstichwirkung und Wärmeregulation.

Von

Hermann Freund und Erwin Schlagintweit.

Manches scheint darauf hinzuweisen, daß für die chemische Wärmeregulation den Kohlehydraten eine Sonderstellung zukommt. Wir wissen, daß gewisse Formen des experimentellen Fiebers — Wärmestich, Kochsalzfieber — vom Glykogenvorrat der Versuchstiere abhängig sind. Die (vorläufig allerdings noch nicht ausreichend erforschten) Beziehungen der Wärmeregulierung zur inneren Sekretion, besonders zu Nebennieren und Hypophyse, müssen die Aufmerksamkeit auf den Zuckerstoffwechsel lenken. Auch die Veränderungen des Blutzuckers, von denen wärmeregulatorische Vorgänge häufig begleitet sind, scheinen in diesem Sinne zu sprechen. Zwar konnte früher[1]) gezeigt werden, daß die chemische Regulation auch unabhängig von der Höhe des Blutzuckers sein kann; andererseits ist aber der Blutzucker kein sicheres Maß für die Kohlehydratmobilisierung, sondern gibt nur ihr Verhältnis zum Zuckerverbrauch an. Daher war aus der Feststellung, daß die chemische Regulation sich nicht im Blutzuckergehalte zu äußern braucht, kein Schluß auf den Kohlehydratstoffwechsel möglich.

Die folgenden Betrachtungen suchen der Frage von einer anderen Seite näher zu kommen: für die chemische Wärmeregulation könnte nur eine Beeinflussung des Zuckerstoffwechsels vom Zentralnervensystem aus in Betracht kommen. Wie wir im Wärmestich eine

1) Freund und Marchand, Blutzucker und Wärmeregulation. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1913, Bd. 73, S. 276; dort auch Literatur.

Methode haben, um das Temperaturregulierungsvermögen zu prüfen[1]), so bietet die Piqûre die gleiche Möglichkeit für die zentral veranlaßte Zuckermobilisierung. Damit ist der Weg für die vorliegenden Untersuchungen vorgezeichnet; wir haben die Frage zu beantworten, ob die Eingriffe am Nervensystem, welche die Wärmeregulation verhindern, auch die Wirkung des Zuckerstichs aufheben, und umgekehrt, ob die Operationen, nach denen der Zuckerstich unwirksam bleibt, auch das chemische Regulationsvermögen verändern.

Über die nervösen Bahnen, auf denen der Reiz vom Zuckerzentrum am Boden des vierten Vertikels aus verläuft, gibt es eine große Literatur, vorwiegend aus älterer Zeit. Somit konnte es nur unsere Aufgabe sein, einzelne strittige Punkte, die für unsere Fragestellung von besonderer Wichtigkeit waren, nachzuprüfen.

Das schien namentlich aus zwei Gründen notwendig: einmal ist es unbedingt erforderlich, anstatt der Bernardschen Methodik die von Eckardt[2]) anzuwenden, bei der das Operationsfeld völlig frei liegt, so daß Zweifel an der richtigen Ausführung des Stiches nicht bestehen können. Es ist selbstverständlich, daß nur solche Versuche brauchbar sind, bei denen Operation und Obduktionsbefund einwandfrei sind. Der zweite Punkt ist der, daß namentlich bei Operationen am Nervensystem die Untersuchung des Urinzuckers nicht immer einwandfreie Resultate gibt; es bedarf deshalb zur Kontrolle der Verfolgung des Blutzuckers, die mit der Bangschen Mikromethode, ohne Fehlerquellen zu schaffen, möglich ist.

Daß die Ernährung der Tiere nach den Operationen berücksichtigt werden mußte, versteht sich wohl von selbst; falls die Nahrungsaufnahme schlecht war, wurde Zucker mit der Schlundsonde oder subkutan verabreicht. Vor dem Zuckerstich wurde der Urin auf Zucker untersucht.

Wir wissen, daß die Durchschneidung des Halsmarks sowohl das Wärmeregulationsvermögen[3]) als die Wirkung der Piqûre[4]) vernichtet. Wie steht es aber mit der Brustmarkdurchschneidung? Hier bleibt das chemische Regulationsvermögen erhalten[3]). Nach Cl. Bernard treten die Fasern für den Zuckerstich gleichfalls unterhalb des achten Cervicalsegments aus dem Rückenmark aus; demgegenüber fand Eckardt (a. a. O.), daß noch nach Durchschneidung in der Höhe »des zehnten bis zwölften Wirbels« der Zuckerstich wirksam ist. Er betont dabei[5]) die häufig eintretenden Störungen

1) Freund, Wärmestichfieber als Ausdruck d. Wärmeregulationsvermögens. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1913, Bd. 72, S. 304, dort auch Literatur.

2) Eckardt, Beitr. z. Anat. u. Physiologie 1863, Bd. IV.

3) Vgl. Literatur und eigene Versuche bei Freund und Strasmann. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1912, Bd. 69, S. 12.

4) Cl. Bernard, Leçons d'hiver 1854/55, Leçons sur le diabète.

5) Eckardt, Beitr. z. Anatomie und Physiolgie 1879, Bd. 8.

der Nierenfunktion nach Rückenmarkdurchschneidungen. Die Durchschneidung der obersten drei Dorsalwurzelpaare, in denen nach Cl. Bernard die Bahnen für den Zuckerstich verlaufen, sollen nach Marc Laffont[1]) die Stichwirkung verhindern. Im Gegensatz dazu haben Wertheimer und Battez[2]) einwandfrei bewiesen, daß die Durchschneidung der Wurzeln $C_8 - D_3$ das Zustandekommen des Stichdiabetes nicht beeinflußt.

Wir haben das Brustmark in verschiedener Höhe durchschnitten und in der Mehrzahl unserer Versuche den Blutzucker bestimmt. Bei negativem Ausfall der Piqûre haben wir mehrfach den Erfolg einer Diuretininjektion, die nach Pollak[3]) ebenso wirkt wie der Stich, und im Gegensatz dazu die Adrenalinwirkung untersucht.

Unsere Versuche (an Kaninchen von 2—3000 g Gewicht) hatten folgendes Ergebnis:

Versuch 1.

Brustmark am achten Segment durchschnitten; wird im Brutschrank bei 28° gehalten; Temperatur zwischen 38,5 und 39°; hungert zwei Tage; am dritten Tage nach der Operation Zuckerstich.

Nach $1^1/_2$ Stunden 10 ccm Urin; Trommer +++.

Versuch 2.

Brustmark am achten Segment; Verlauf wie oben; nach der Piqûre Lagestörung des Kopfes, sonst ohne Besonderheiten; nach $1^1/_4$ Stunden Urin —, Blutzucker 0,315%, nach 2 Stunden Urin Trommer ++.

Versuch 3.

Am sechsten Dorsalsegment durchschnitten. Nachher im Brutschrank bei 27°; frißt reichlich Rüben; am dritten Tage Temperatur 38,3°, Blutzucker 0,13%. Urin frei von Zucker. Der Zuckerstich wegen geringer Blutung bei der Operation nicht sicher kontrolliert. Nachher Tier in Seitenlage.

Nach	30	Minuten	Blutzucker	0,205%,	Temperatur	37,1°
»	80	»	»	0,23 »	»	36,8°
»	130	»	»	0,25 »	»	36,6°
»	230	»	»	0,22 »	»	37,0°
»	400	»	»	0,175 »	»	37,5°

Nach 24 Stunden 120 ccm Urin (unter Chloroform aufgefangen beziehungsweise ausgedrückt); Trommer —[4]). Getötet; Obduktion: Stich an der

1) Journ. de l'anatomie et de la physiologie 1880, Bd. 16, S. 347.

2) Archives internat. de physiologie 1910, Bd. IX, S. 140; vgl. dort auch die Kritik der Arbeit Laffonts.

3) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1909, Bd. 61, S. 376.

4) Beachtenswert ist hier die sichere Hyperglykämie ohne Glykosurie trotz guter Diurese.

richtigen Stelle, subdurales mäßiges Hämatom, Blutung in die Umgebung des Stichs.

Versuch 4.

Kleines Tier, 1600 g Gewicht. Fünftes Dorsalsegment durchschnitten; nachher im Brutschrank bei 30°; frißt gut.

Am dritten Tage nach der Operation Temperatur 37,8°, Blutzucker 0,07%. Zuckerstich in typischer Weise; geringe Blutung; nachher Seitenlage.

Nach 45	Minuten	Blutzucker	0,07 %,	Temperatur	36,0°
» 120	»	»	0,065 »	»	36,0°
» 285	»	»	0,06 »	»	36,0°

Am vierten Tage Blutzucker 0,06%, Temperatur 38,0°.
0,5 g Diuretin subkutan.

Nach 75	Minuten	Blutzucker	0,07%,	Temperatur	37,3°
» 160	»	»	0,07 »	»	37,1°
» 270	»	»	0,06 »	»	38,5°

Am fünften Tage Blutzucker 0,08%, Temperatur 38,0°.
1 ccm 1‰iges Suprarenin. hydrochloric. subkutan.

Nach 90	Minuten	Blutzucker	0,15%	Temperatur	38,6°
» 150	»	»	0,23 »	»	39,0°

Dann getötet; Obduktion ohne Besonderheiten.

Versuch 5.

Fünftes Dorsalsegment durchschnitten; am 3. Tage Zuckerstich; nach 7 Stunden reichlich Urin. Trommer —. Obduktion: Zuckerstich ohne Besonderheiten.

Versuch 6.

Viertes Dorsalsegment durchschnitten; am 3. Tage Zuckerstich; nach 6 Stunden 20 ccm Urin. Trommer —. Obduktion: Zuckerstich vielleicht etwas zu weit nach hinten.

Versuch 7.

Viertes Dorsalsegment durchschnitten; dann im Brutschrank bei 30°. Frißt gut. Am 2. Tage nach der Operation Temperatur 37,8°, Blutzucker 0,07%. Zuckerstich ohne Besonderheiten.

Nach 2	Stunden	Blutzucker	0,07%,	Temperatur	36,8°
» 4½	»	»	0,07 »	»	36,4°

Am 3. Tage Blutzucker 0,12%, Temperatur 38,4°.
Injektion von 0,5 g Diuretin subkutan.

Nach 1¼	Stunden	Blutzucker	0,08 %,	Temperatur	38,3°
» 2½	»	»	0,07 »	»	38,4°
» 4½	»	»	0,085 »	»	39,2°
» 6	»	»	0,07 »	»	38,4°

Am 4. Tage Blutzucker 0,10 %, Temperatur 38,9°.
Injektion von 1 ccm l-Suprarenin. hydrochlor (1 ‰ ig) subkutan

nach $1^1/_4$ Stunden	Blutzucker	0,20 %,	Temperatur	39,0°
» $2^1/_2$ »	»	0,23 »	»	40,0°

Wird dann getötet. Obduktion: Stich ohne Besonderheiten.

Versuch 8.

Brustmark am vierten Segment durchschnitten; dann im Brutschrank bei 30°; frißt gut; am 2. Tage Zuckerstich:

vor dem Stich:	Blutzucker	0,12 %,	Temperatur	38,3°
unmittelbar nach dem Stich:	»	0,09 »	»	37,5°
nach 1 Stunde:	»	0,10 »	»	37,8°
» 3 Stunden	»	0,095 »	»	38,4°
» 7 »	»	0,08 »	»	38,6°

Intravenös 20 g Zucker subkutan.
Am 3. Tage 0,5 g Diuretin subkutan.

Vor der Injektion:	Blutzucker	0,13 %,	Temperatur	38,0°
nach $1^1/_2$ Stunden:	»	0,105 »	»	39,2°
» $2^1/_2$ »	»	**0,16** »	»	39,4°
» $3^1/_2$ »	»	0,10 »	»	39,3°
» $5^1/_2$ »	»	0,13 »	»	39,2°

Am 4. Tage 1 ccm Suprarenin. hydrochlor subkutan.

Vor der Injektion:	Blutzucker	0,11 %,	Temperatur	39,3°
nach 1 Stunde:	»	0,15 »	»	40,0°
» 2 Stunden	»	0,23 »	»	40,3°
» $3^1/_2$ »	»	0,30 »	»	39,8°
» $4^1/_2$ »	»	0,31 »	»	40,2°
» $6^1/_2$ »	»	0,145 »	»	39,8°

Am 6. Tage getötet. Obduktion ohne Besonderheiten.

Versuch 9.

Durchschnitten am dritten Dorsalsegment; frißt viel Rüben; im Brutschrank bei 28°. Temperatur zwischen 38 und 39°. Am 4. Tage Zuckerstich. Urin nach 7 Stunden reichlich. Trommer —.

Versuch 10.

Am dritten Dorsalsegment; wie Versuch 9. Am 4. Tage Zuckerstich.

Vorher:	Blutzucker	0,12 %
nach 1 Stunde:	»	0,12 »
» $2^1/_2$ Stunden:	»	0,13 »

Urin reichlich; Trommer —.

Versuch 11.

Durchschnitten am zweiten Dorsalsegment; sonst wie Versuch 9. Am 4. Tage Zuckerstich; nach 8 Stunden reichlich Urin ohne Zucker.

Aus diesen Versuchen läßt sich ableiten, daß die Durchschneidung des Brustmarks unterhalb des fünften Segments die Wirkung des Zuckerstichs intakt läßt; wird das Brustmark höher oben durchschnitten, so kommt weder Glykosurie noch Hyperglykämie nach Zuckerstich oder Diuretin zustande, während Adrenalin hohe Hyperglykämie macht. Da die Durchschneidung des Brustmarks bis hinauf zum obersten Segment die chemische Wärmeregulation intakt läßt, was zum Teil aus den Temperatursteigerungen nach Diuretin und Adrenalin in unseren Versuchen ersichtlich ist, haben wir hier einen prinzipiellen Gegensatz zwischen beiden Funktionen. —

Die Operationen, mit denen die Brustmarkdurchschneidung kombiniert werden muß, wenn man das Wärmeregulationsvermögen ganz zerstören will, können deshalb außer acht gelassen werden, weil ihre Wirkung nur dann zum Ausdruck kommt, wenn das Brustmark oberhalb des sechsten Dorsalsegments durchschnitten ist[1]); wir müßten also an Tieren experimentieren, bei denen bereits durch die Brustmarkdurchschneidung die Wirkung des Zuckerstichs unterdrückt ist. Daß die Wurzeldurchschneidung $C_8—D_3$, die hier in Betracht kommen könnte, den Zuckerstich nicht beeinflußt, ist von Wertheimer und Battez (a. a. O.) nachgewiesen. Damit erübrigt sich auch die Untersuchung nach Exstirpation der Ganglia stellata.

Daß die Durchschneidung der Vagi am Hals den Zuckerstich nicht beeinflußt, hat bereits Claude Bernard gezeigt. Wir haben zur Ergänzung in zwei Versuchen die Vagi unter dem Zwerchfell durchschnitten:

Versuch 12.

Vagi unter dem Zwerchfell durchschnitten; Temperatur und Nahrungsaufnahme nachher normal. Am 3. Tage Zuckerstich; nach 6 Stunden Urin etwa 20 ccm. Trommer + + +.

Versuch 13.

Vagi unter dem Zwerchfell durchschnitten; wie oben; nach 5 Stunden nur wenige Tropfen Urin. Trommer? Blutzucker 0,22 %.

Die Vagusdurchschneidung unter dem Zwerchfell unterscheidet sich also nicht von der am Halse. (Daß die Reizung des zentralen Vagusstumpfes ebenso vom Bauch aus wie am Hals Glykosurie macht, hat Külz[2]) gezeigt.) —

---

1) Freund, Bedeutung des Vagi für die Wärmeregulation. Dieses Arch. 1913, Bd. 72, S. 302.

2) Pflügers Archiv 1881, Bd. XXIV, S. 97.

Wir sehen also, daß die Operationen, welche die chemische Regulation bei Tieren mit durchschnittenem Brustmark zerstören, mit der Zuckerstichwirkung nichts zu tun haben. Damit ist eine zentrale Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels bei der chemischen Regulation auszuschließen, zumal da die Durchschneidung der Splanchnici im Bauch, ebenso wie die Rückenmarkdurchschneidung über dem sechsten Dorsalsegment den Zuckerstich verhindert, ohne die Wärmeregulation zu stören.

Wie ist es nun aber zu erklären, daß so häufig Hyperglykämie und wärmeregulatorische Funktion parallel gehen[1]? Zur Beantwortung dieser Frage wollen wir versuchen, uns den Mechanismus der Abkühlungshyperglykämie klar zu machen. Wenn wir dem Schema folgen, nach welchem Pollak[2] die experimentellen Hyperglykämie eingeteilt hat, kommt es dabei auf zwei Punkte an: erstens die Abhängigkeit von der Splanchnicusdurchschneidung und zweitens vom Glykogengehalt der Leber. Wie früher gezeigt wurde[3], tritt die Kältehyperglykämie nach Halsmarkdurchschneidung, nach Durchschneidung des Brustmarks über dem Austritt der obersten Splanchnicuswurzeln (ungefähr 5.—6. Dorsalsegment beim Kaninchen) und nach Durchschneidung der Nervi splanchnici unter dem Zwerchfell ebenso auf, wie beim normalen Tier. Es kann sich also nur um eine periphere Wirkung handeln.

Die Abhängigkeit vom Glykogengehalt der Leber ist bisher nicht untersucht. Wir haben ein Kaninchen sieben Tage hungern lassen — ein Termin, an dem die Leber praktisch glykogenfrei ist und sicher Zuckerstich und Wärmestich unwirksam sind. An diesem Tier wurden zwei Abkühlungsversuche und ein Adrenalinversuch gemacht, mit folgendem Ergebnis:

Versuch 14.

Großer Hase, 2600 g am 6. Hungertag. Seit 24 Stunden bei 20° in Ruhe.

Blutzucker 0,09%; Temperatur 38,5°. Das Tier wird aufgebunden und der Bauch mit Äther gekühlt. Nach 20 Minuten Blutzucker 0,14%, Temperatur 34,6°.

Am 7. Hungertage Blutzucker 0,10%, Temperatur 38,7°; das Tier wird in Eiswasser unterkühlt; nachher Blutzucker 0,165%, Temperatur 31,0°. Kommt in den Brutschrank, wo es sich schnell erholt.

Am 8. Hungertage Blutzucker 0,10%, Temperatur 38,2°. Injektion von 1 ccm l-Suprarenin subkutan; nach 3 Stunden Blutzucker 0,27%, Temperatur 40°.

---

1) Lit. und eigene Versuche bei Freund und Marchand, a. a. O.
2) Schmiedebergs Archiv 1909, Bd. 61, S. 376.
3) Freund und Marchand, a. a. O. S. 284—289.

Wenn auch die Hyperglykämie unter den Werten bleibt, die wir bei gleicher Versuchsanordnung bei gefütterten Tieren hatten (vgl. Freund und Marchand a. a. O. S. 281), tritt sie doch noch deutlich hervor; von der Adrenalinhyperglykämie wird sie jedoch weit übertroffen.

Die Kältehyperglykämie muß nach den obigen Betrachtungen jedenfalls zu der Gruppe gezählt werden, die nach Pollak auf peripherer (Sympathicus?) Reizung beruht, und wäre somit am ehesten der Adrenalinwirkung vergleichbar. Von dem Glykogengehalt der Leber ist sie quantitativ abhängig.

Ihr Auftreten bei der Wärmeregulation ist wohl am ehesten zu verstehen, wenn man dabei eine Steigerung der peripheren Erregbarkeit annimmt, wie sie z. B. für die Vasomotoren im Fieber unbestreitbar ist. So ließe sich vielleicht auch die alimentäre Hyperglykämie im Fieber deuten.

XIV.

Aus der medizinischen Klinik zu Heidelberg.

Welche Bedeutung hat die Durchschneidung der Leberarterie und der sie begleitenden Lebernerven für den Zuckerstich?

Von

Hermann Freund,

Assistenten der Klinik.

(Mit 1 Kurve.)

Nach der Entdeckung der glykosurischen Wirkung des Adrenalins durch Blum[1]) und nach der Mitteilung André Mayers[2]), daß nach Nebennierenexstirpation die Piqûre beim Kaninchen keine Glykosurie hervorrufe[3]), wurde die Hypothese, daß es sich beim Zuckerstich um eine Adrenalinglykosurie handelte, von verschiedenen Seiten bearbeitet, und das Resultat war schließlich, daß sie die alte Anschauung Cl. Bernards, Eckardts und Pflügers zu verdrängen schien, nach denen der nervöse Reiz auf der Bahn der Splanchnici direkt zur Leber geleitet wird. An anderer Stelle sollen die Wirkung der Nebennierenexstirpation und die Schwierigkeiten, welche sich gerade in jüngster Zeit für die Nebennierenhypothese ergeben haben, ausführlicher behandelt werden. Sie bestehen vor allem in der großen Verschiedenheit zwischen Zuckerstichwirkung und Adrenalinwirkung[4]). Dazu kommt, daß die Versuche, die Nebennierenhypothese zu stützen, wohl zum großen Teil als mißglückt angesehen werden müssen[4]), nachdem auch der von Kahn[5]) beschriebene Einfluß der Piqûre auf

---

1) Arch. f. klin. Med. 1901, Bd. 71, S. 146.

2) Comptes rendues Soc. Biol. 1906, Bd. 58, S. 1123.

3) Ohne Blutzuckeruntersuchungen.

4) Vgl. Bang, Blutzucker S. 98 ff.; Gigon, Erg. d. inn. Medizin u. Kinderheilkunde 1912, Bd. 9, S. 249; Trendelenburg u. Fleischhauer, Zeitschr. f. exper. Medizin 1913, Bd. 1, S. 369.

5) Pflügers Archiv 1911, Bd. 140, S. 209.

die Chromierbarkeit der Nebennieren nach den sehr sorgfältigen Untersuchungen von Jarisch[1]) nicht bestätigt worden ist.

Es lag die Frage nahe, ob die nervösen Bahnen, durch welche der Zuckerstich vermittelt wird, in den Nebennieren oder in der Leber endigen, mittels Durchschneidungsversuchen zu bearbeiten. Mc. Leod und Pearce[2]) haben in verschiedenster Weise die Enervation und Exstirpation der Nebennieren und die Unterbindung der Nebennierenvenen mit der Durchschneidung des Plexus hepaticus kombiniert, ohne eindeutige Resultate mit dem Zuckerstich zu bekommen. Die größtenteils positiven Stichversuche an Hunden, denen die Nebennierenvenen abgebunden waren, sprechen meines Erachtens mit Entschiedenheit gegen die Adrenalinhypothese.

Auch Nishis[3]) Versuche haben die Frage nicht aufgeklärt; nach ihm genügt die Durchschneidung des linken Splanchnicus und der linken Nebennierennerven beim Kaninchen zur Verhinderung der Diuretinglykosurie, deren Mechanismus die Zuckerstichwirkung anscheinend gleichgesetzt werden darf. A priori ist eine solche funktionelle Ungleichartigkeit der Nebennieren wohl wenig wahrscheinlich. Wer das Operationsgebiet der von Nishi ausgeführten linkseitigen Eingriffe beim Kaninchen kennt, weiß, wie schwer es ist, die großen Bauchganglien sicher zu schonen, schon weil man sie nur mit großer Schwierigkeit (namentlich bei fetten Tieren) klar übersehen kann. Demnach scheint es mir möglich, daß gerade Verletzungen der Verbindungsbahnen von den Bauchganglien zur Leber bei der linkseitigen Durchschneidung der Nebennierennerven vorkommen können, während die rechte Nebenniere ganz abseits davon liegt.

Die Durchschneidung der Lebernerven und ihren Einfluß auf die Wirkung der Piqûre hat ferner Kaufmann[4]) an Hunden untersucht. Er bekam in keinem Falle eine Einwirkung. Da er den ganzen Plexus hepaticus herausnahm, ist hier vielleicht der gleiche Einwand möglich wie bei Nishi, daß nämlich bei der eingreifenden Operation eine gleichzeitige Störung der Nebenniereninnervation für das Resultat verantwortlich zu machen sei.

In den folgenden Versuchen versuchte ich eine möglichst vollständige Enervierung der Leber beim Kaninchen, ohne dabei in der

1) Zeitschr. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1913, Bd. 13, S. 2.

2) American Journ. of Physiology 1911/12, Bd. 29, S. 419.

3) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1909, Bd. 61, S. 400.

4) Mode d'action du système nerveuse dans la production de l'hyperglycémie. Archives de Physiologie 1895, Jahrg. 27, S. 266 (in der deutschen Literatur, soviel ich sehe, nirgends zitiert).

Nähe der Nebennieren operieren zu müssen. Nach Cl. Bernard[1]) treten die in Betracht kommenden Nerven an der Leberpforte und zwar wohl so gut wie ausschließlich zusammen mit der Arterie an die Leber heran. Um einer Durchschneidung der Nerven sicher zu sein, hielt ich die Unterbindung und Durchschneidung des Hauptstammes der Leberarterie für notwendig; gleichzeitig habe ich so gut wie möglich die Vena portae und den Ductus cholodochus von dem darauf lagernden Gewebe frei präpariert. Die Versuche, durch Ätzen mit Karbolsäure oder Höllenstein die Nerven in der Leberpforte unter Schonung der Arterie zu zerstören, waren nie ohne Schädigung der Gefäße ausreichend ausführbar.

Durch die Unterbindung der Leberarterie ist natürlich eine Komplikation geschaffen, deren Bedeutung zunächst erörtert werden muß.

Haberer[2]) hat die Folgen der Unterbindung der Leberarterie bei Hunden und Kaninchen untersucht und dabei gefunden, daß, wenn eine genügende kollaterale Blutversorgung da ist (beziehungsweise sich bei mehrzeitiger Unterbindung ausbilden kann), unter Umständen die Unterbindung sämtlicher Äste vorgenommen werden kann, ohne daß die Leber in ihrer Hauptmasse zerstört wird. Bei einer so operierten Katze fand er nur mikroskopisch an einer einzigen kleinen Stelle eine Nekrose. Die Blutversorgung findet dann teils von den Art. diaphragmaticae, teils von der Art. gastroduodenalis statt; auch kann ein einziger kleiner Ast der Art. hepatica genügen, um das ganze Organ zu erhalten. Bei Kaninchen geht, wie ich mich selbst überzeugen konnte, in der Regel ein Lappen ganz zugrunde, während sich in den übrigen Teilen meist ganz zerstreut kleine Veränderungen finden; bei manchen Tieren sieht die Leber ganz intakt aus, bei anderen wieder wird sie ganz nekrotisch — ein offenbar seltenes Vorkommnis.

Bei diesem ganz vom Einzelfall abhängigen Verhalten war es notwendig, sich zunächst über den Kohlehydratstoffwechsel nach Leberarterienunterbindung zu orientieren, und zwar namentlich den Glykogengehalt und die Fähigkeit der Glykogenbildung.

Wenn die Leber total nekrotisch wird, sterben die Kaninchen innerhalb von etwa 48 Stunden nach der Operation. Diese Tiere haben für meine Frage an sich kein Interesse; ich habe aber an zwei solchen Tieren übereinstimmend ein Verhalten gefunden, das mir mitteilenswert erscheint.

---

1) Leçons de physiol. expériment. Cours d'hiver 1854/55, S. 321.

2) Archiv f. klin. Chirurgie 1906, Bd. 78, S. 557; dort auch Literatur. Vgl. auch Narrath, Beitr. z. klin. Chir. 1909, Bd. 65.

Versuch 1.

Kaninchen, 2400 g schwer. Unterbindung der Art. hepatica communis. Blutzucker vorher: 0,10 %.

Am folgenden Tage:	9 Uhr	Temp. 35,4°	Blutzucker	0,23 %
	12 »	» 37,3°	»	0,17 »
	3 »	» 37,2°	»	0,18 »
	7 »	» 37,0°	»	0,16 »

Das Tier war erst schwach, dann kam es allmählich in Seitenlage, war aber immer wieder zu erwecken, Obduktion eigentümlich veränderte Atmung. Im Urin: Zucker +, Eisenchloridprobe ++, Urin sauer. Nachts gestorben. Obduktion: Lungen ohne Besonderheiten. Leber: Gewicht 75 g; 3/4 der Leber ganz nekrotisch, der Rest schwer verändert. Glykogen: Spuren.

Versuch 2.

Kaninchen, Gewicht 2600 g. Blutzucker 0,11 %. Am Morgen nach der Unterbindung der Art. hepatica etwas matt.

10 Uhr	Temp. 38,0°	Blutzucker	0,34 %
11 »	» 37,0°	»	0,32 »
12 »	» 37,6°	»	0,38 »
5 »	» 40,0°	»	0,24 »
7 »	» 38,0°	»	0,18 »

Von etwa 5 Uhr an ist das Tier in Seitenlage, ist ganz apathisch, aber bei der Messung und Blutentnahme wieder munter, dabei ausgesprochen vertiefte Atmung. Urin: sauer, Zucker ++, Eisenchloridreaktion ++. Am Abend gegen 11 Uhr tot. Obduktion: Lungen ohne Besonderheiten. Leber in toto nekrotisch. Glykogen: —

Bei dem 2. Tiere war das Symptomenbild des diabetischen Koma durch die ausgesprochen große Atmung bei saurem Urin (bei Kaninchen wohl ganz ungewöhnlich) mit Hyperglykämie, Glykosurie und Eisenchloridreaktion vollkommen[1]). Ein 3. Tier mit völliger Lebernekrose, bei dem der Blutzucker nicht bestimmt wurde, starb ohne die obengenannten Symptome.

Was zunächst den Glykogengehalt betrifft, ist hervorzuheben, daß die Tiere nach der Operation schlecht fressen. Ich habe den Zuckerstich deshalb meist am ersten Tage nach der Operation gemacht und fast immer abends vorher mit der Schlundsonde oder subkutan Zucker (10—20 g) gegeben. Das war nötig, weil ich bei Voruntersuchungen sah, daß bei gut genährten Tieren am ersten Tage nach der Operation (= zweiter Hungertag) der Glykogengehalt der Leber ausreichend (zwischen 2 und 3 %) war, während er bereits nach weiteren 24 Stunden zu Werten herabsank, die ein negatives Ergebnis

1) Irgendwelche theoretische Betrachtungen hierüber liegen nicht im Rahmen dieser Arbeit; vielleicht findet sich später Gelegenheit, darauf zurückzukommen. Es ist möglich, daß die Operation die Gefäße oder Nerven des Pankreas, das nicht untersucht wurde, geschädigt hat.

der Piqûre veranlassen könnten (unter 0,5 %). Anfänglich wurde das Glykogen nicht bestimmt; in den weiteren Versuchen wurden die Tiere nach dem Zuckerstich getötet und die Leber auf Glykogen verarbeitet. Die gewonnenen Zahlen finden sich in den Protokollen.

Der Blutzucker wurde bei einem Tiere in den ersten beiden Tagen nach der Operation kontrolliert:

Versuch 3.

Mittelgroßes Kaninchen.

Vorher: Temp. 39,0°, Blutzucker 0,12 %.

Operation um 12 Uhr beendet; zunächst im Wärmeschrank bei 32°.

12,20 Uhr	Temp. 36,5°	Blutzucker 0,19 %
1,30 »	» 36,3°	» 0,15 »
5,00 »	» 38,3°	» 0,07 »

Kommt ins Zimmer (etwa 20—22°); dabei sinkt die Temperatur auf 37,7°.

Am zweiten Tage:	8 Uhr	Temp. 38,4°	
	12 »	» 38,7°	Blutzucker 0,08 %
	5 »	» 38,7°	» 0,10 »
Am dritten Tage:		» 38,3°	» 0,08 »

Eine Abweichung von der Norm findet sich demnach nur kurz nach der Operation infolge der Abkühlung (Laparotomie, aufgebunden) und der Äthernarkose.

Die Frage der Glykogenbildung nach Zufuhr von Zucker wurde bei einem Tier am fünften Tage nach der Operation untersucht. Am Abend vorher bekam es 12 g Zucker, wurde am nächsten Morgen (Temperatur 38,5°, Blutzucker 0,11 %) getötet. Die Leber wog 110 g und enthielt 3,85 % Glykogen.

Den Verlauf der Blutzuckerkurve nach intravenöser Injektion von 4 g (= 10 ccm 40 %ige Lösung) Traubenzucker zeigt der folgende Versuch 4.

Versuch 4.

Kaninchen von 2700 g Gewicht bekommt die Injektion am Tage nach der Operation:

Vor der Injektion: Blutzucker 0,10 %, Temp. 38,8°.

Dauer der Injektion 10 Min. (= 1 ccm in der Minute).

Sofort nachher:	Blutzucker	0,21 %
15 Min. »	»	0,23 »
60 » »	»	0,135 »
126 » »	»	0,11 »

Diese Kurve entspricht durchaus dem Verhalten normaler Tiere[1]).

1) Unveröffentlichte Versuche von Masing und Freund.

Im ganzen läßt sich somit sagen, daß nur in Fällen mit ganz ausgebreiteter Leberschädigung nach dem Eingriff eine so erhebliche Störung des Glykogengehalts oder der Fähigkeit der Glykogenbildung nachzuweisen ist, daß dadurch der Zuckerstich beeinflußt werden könnte. Allerdings wissen wir nicht genau, wie klein der Glykogenvorrat sein darf, bei dem noch eine Zuckerstichwirkung eintreten kann. Einige Zahlen von den folgenden Protokollen liefern dazu einen Beitrag. Es genügen offenbar sehr geringe Mengen (bis zu 0,6% nach dem Stich). Naunyn[1]) hat bei Kaninchen noch nach 4—5 Hungertagen positive Resultate gehabt.

Die Technik des Zuckerstichs war die von Eckhardt angegebene, bei der das Operationsfeld frei liegt und, wenn keine Blutung eingetreten ist, der Stich unbedingt an der richtigen Stelle ausgeführt werden kann. Nur solche Versuche wurden verwertet, bei denen die Obduktion die richtige Ausführung des Stiches bestätigte. Es wurde stets der Blutzucker mit der Mikromethode nach Bang untersucht. Die Glykosurie wurde nicht immer kontrolliert. Die Bestimmung des Leberglykogens erfolgte nach der Pflügerschen Methode; nach der Hydrolyse wurde der Zucker nach Bertrand titriert. Die Tiere, bei denen das Glykogen kontrolliert wurde, wurden etwa 3—4 Stunden nach dem Stich getötet.

Ich habe im ganzen 11 Zuckerstiche ausgeführt, deren Resultate die folgenden Protokolle zeigen:

Versuch 5.

Kaninchen von 2600 g Gewicht.

Durchschneidung der Art. hepatica und Präparierung der Ven. portae und des Choledochus.

Am nächsten Tage: Blutzucker 0,10%, Temperatur 39,6°.

Zuckerstich ohne Besonderheiten.

$1^1/_2$ Std. nach dem Stich: Blutz. 0,105%, Temp. 38,5°.
$3^1/_2$ » » » » » 0,085 » » 38,2°.

Am nächsten Tage getötet. Operationen ohne Besonderheiten.

Der vorliegende Leberlappen nekrotisch, etwa $^4/_5$ der Leber sehen normal aus.

Versuch 6.

Kaninchen von 2200 g Gewicht.

Bei der Unterbindung der Art. hepatica entsteht eine arterielle Blutung, die gestillt werden muß; deshalb unterbleibt die Präparierung der Leberpforte.

Am nächsten Tage: Blutzucker 0,10%, Temp. 39,2°.

Zuckerstich ohne Besonderheiten.

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. III, S. 85.

Nach 1	Std.:	Blutzucker	0,20 %,	Temp.	—
» 2	»	»	0,14 »	»	39,2°.
» 3	»	»	0,11 »	»	38,0°.
» $6^1/_2$	»	»	0,12 »	»	38,9°.

Urin in 24 Std.: 60 ccm. Nylander —.

Nach fünf Tagen getötet. Etwa $^1/_2$ der Leber teils ganz nekrotisch, teils schwer verändert. Der Rest sieht normal aus.

Operationen ohne Besonderheiten.

Der Verlauf der Zuckerkurve zeigt deutlich eine Beeinflussung durch den Stich, aber das schnelle Absinken ist für die Piqûrewirkung ganz ungewöhnlich. Vielleicht liegt eine »Aderlaßhyperglykämie« vor.

Versuch 7.

Kaninchen von 2000 g Gewicht.

Unterbindung der Arterien und Präparierung der Leberpforte.

Am folgenden Tage Temp. 38,6°, Blutzucker 0,10 %.

Zuckerstich in typischer Weise; nachher kleine Blutung.

Das Tier zeigt nach dem Stich keine zerebralen Symptome, aus denen eine schwere Verletzung zu folgern wäre.

Nach 1	Std.:	Blutzucker	0,08 %,	Temp.	37,5°
» 3	»	»	0,07 »	»	37,6°
» 4	»	»	0,07 »	»	38,2°.

Bekommt später 1 ccm l-Suprarenin. hydrochlor. (Hoechst) subkutan.

Nach $^3/_4$	Std.:	Blutzucker	0,115 %,	Temp.	39,4°
» $1^1/_2$	»	»	0,135 »	»	40,1°
» $2^1/_2$	»	»	0,20 »	»	40,0°
» 4	»	»	0,15 »	»	40,0°.

Am nächsten Tag getötet; außer einem kleinen Lappen, der nekrotisch ist, sieht die Leber unverändert aus. An der Stichstelle kleines subdurales Hämatom.

Versuch 8.

Kaninchen von 2300 g Gewicht.

Durchschneidung der Art. hepatica.

Am nächsten Tage Blutzucker 0,11 %, Temp. 39,6°.

Stich ohne Besonderheiten, starke Blutung nach dem Einstich.

Nach 2	Std.	Blutzucker	0,14 %,	Temp.	37,0°
» $4^1/_2$	»	»	0,15 »	»	35,0°.

Das Tier ist dauernd in Seitenlage, sehr schwach, blutet sehr schlecht bei der Entnahme. Nach fünf Stunden gestorben. Der leichte Anstieg ist wohl durch die Blutung und namentlich durch die Unterkühlung erklärbar.

Obduktion: Stich an der rechten Stelle; starkes Hämatom an der Basis. Leber nur in einem Lappen verändert.

Versuch 9.

Kaninchen von etwa 2500 g.

Operation ohne Besonderheiten. Am nächsten Tage Temperatur 39,1°. Blutzucker 0,13 %. Zuckerstich ohne Besonderheiten, geringe Blutung.

Nach	3/4	Stunden	Blutzucker 0,14 %,	Temperatur	37,2°
»	2 1/4	»	» 0,14 »	»	37,5°
»	3 1/4	»	» ?(0,39 »[1])	»	37,0°
»	4 1/2	»	» 0,09 »	»	37,0°
»	6 1/2	»	» 0,105 »	»	38,0°

Nach dem Stich zeigt das Tier sehr ausgesprochene Lageempfindungsstörungen, Deviation nach rechts, die so stark wird, daß es die sonderbarsten Zwangsstellungen einnimmt. (Von allen Untersuchern häufig bei der Piqûre beobachtet, wenn durch den Stich Kleinhirnbahnen verletzt sind.) Am nächsten Tage †.

Obduktion: Stich an der richtigen Stelle. Blutgerinnsel im Stichkanal. Leber bis auf einen nekrotischen Lappen von normalem Aussehen.

Versuch 10.

Kaninchen von 2400 g.

Am Nachmittag Unterbindung der Art. hepatica und Freipräparierung der Leberpforte.

10,30	Uhr	Blutzucker 0,12 %,	Temperatur	38,7°
11,15	»	» 0,11 »	»	38,8°

Zuckerstich ohne Besonderheiten um 11,30 Uhr.

12,00	Uhr	Blutzucker 0,11 %,	Temperatur	38,4°
1,20	»	» 0,10 »	»	38,5°
3,10	»	» 0,12 »	»	38,7°

Da ein nachträgliches Eintreten einer Stichwirkung nicht mehr zu erwarten ist, wird das Tier um 4,00 Uhr getötet. Der Stich ist völlig einwandfrei. Von der Leber ist, wie gewöhnlich, der vorliegende Mittellappen (etwa 1/5 der Leber) nekrotisch, die übrigen 4/5 ganz intakt.

Gewicht der Leber 120 g, mit 1,2 % Glykogen.

Versuch 11.

Kaninchen 2200 g.

Operation wie gewöhnlich. Am nächsten Tage Blutzucker 0,10 %, Temperatur 38,9°.

Zuckerstich um 12,15 Uhr mittags.

1,35	Uhr	Blutzucker 0,18 %,	Temperatur	39,2°
3,00	»	» 0,16 »	»	39,2°

Tier nachher getötet; Stich ohne Besonderheiten. Leberbefund wie in Versuch 10. Gewicht 100 g mit 1,4 % Glykogen.

1) Die Bestimmung, die ganz aus der Reihe fällt, ist sicher unrichtig. Der einzige ganz hohe Wert zu dieser Zeit wäre ganz unerklärlich.

Versuch 12.

Kaninchen 2700 g.

Operation wie gewöhnlich. Am 1. Tage nach der Operation Blutzucker 0,10 %. Bekommt zweimal 10 g Zucker mit der Schlundsonde

Am 2. Tage Blutzucker 0,12 %, Temperatur 38,9°.

Zuckerstich ohne Besonderheiten.

Nach $1^1/_2$ Stunde Blutzucker 0,24 %.

Das Tier wird getötet. Beide Operationen ohne Besonderheiten. Leberbefund wie bei Versuch 10. Gewicht 100 g mit 0,8 % Glykogen.

Versuch 13.

Kaninchen 2500 g.

Operation wie gewöhnlich.

Am nächsten Tage	9,30	Uhr	Blutzucker	0,12 %,	Temperatur	38,7°
	10,30	»	»	0,15 »	»	38,8°

Zuckerstich ohne Besonderheiten 11,45 Uhr.

	12,40	Uhr	Blutzucker	0,19 %,	Temperatur	38,5°
	1,30	»	»	0,24 »	»	38,7°
	3,30	»	»	0,14 »	»	38,5°
	7,00	»	»	0,11 »	»	38,0°
Am 2. Tage	10,30	»	»	0,09 »	»	38,6°

Injektion von 1 mg l-Suprarenin. hydrochlor (Höchst) subkutan um 11,00 Uhr.

Um	12,00	Uhr	Blutzucker	0,33 %,	Temperatur	39,0°
»	1,20	»	»	0,24 »	»	39,6°
»	3,10	»	»	0,08 »	»	—

Bekommt abends 12 g Zucker in 20 %iger Lösung subkutan. Am dritten Tage Blutzucker 0,11 %, Temperatur 38,5°.

Tier getötet. Stich ohne Besonderheiten. Die Leber sieht ganz intakt aus, obwohl die Arterie wie gewöhnlich unterbunden ist.

Lebergewicht 110 g mit 3,8 % Glykogen.

In den beiden folgenden Versuchen wurde die Operation so modifiziert, daß möglichst nur die Arterie unterbunden und durchschnitten, aber das umliegende Gewebe geschont wurde.

Versuch 14.

Kaninchen von 2100 g.

Durchschneidung der Art. hepat. unter Schonung des umliegenden Gewebes.

Am nächsten Morgen Blutzucker 0,12 %, Temperatur 38,8°.

10,30 Uhr Zuckerstich.

11,45	Uhr	Blutzucker	0,165 %,	Temperatur	38,5°
12,30	»	»	0,18 »	»	38,8°

Tier getötet. Beide Operationen ohne Besonderheiten.

Leber 90 g, sieht in einem kleinen Stückchen nekrotisch aus, sonst ganz normal. Glykogengehalt 2,5 %.

Versuch 15.

Kaninchen von 2400 g.
Operation wie bei Versuch 14.
Am nächsten Tage Blutzucker 0,13 %, Temperatur 39,0°.
Zuckerstich um 12 Uhr mittags ohne Besonderheiten.

1,30 Uhr	Blutzucker	0,25 %,	Temperatur	37,1°
3,00	»	»	0,22 »	»	36,5°

Das Tier wird getötet. Die Leber wiegt 160 g, in etwa 1/3 beginnende und stärkere Nekrose. Von dem intakten Stück wurden 50 g auf Glykogen verarbeitet. Glykogengehalt 0,65 %.

Es seien noch zwei Versuche kurz erwähnt, die zeigen sollen, daß die Adrenalinwirkung, wie oben schon gelegentlich gezeigt wurde, durch die Operation nicht beeinflußt wird.

Versuch 16.

Operation in typischer Weise. Am nächsten Tage Blutzucker 0,10 %, Temperatur 38,9°.

1 Stunde nach subkutaner Injektion von 1 mg Suprarenin Blutzucker 0,245 %.

Versuch 17.

Wie Versuch 16.
Normal Blutzucker 0,13 %, Temperatur 39,1°.

1 Stunde	nach	Injektion	von	1 mg	Suprarenin	Blutzucker	0,27 %,	Temp.	37,7°
2	»	»	»	» 1 »	»	»	0,335 »	»	37,5°
3	»	»	»	» 1 »	»	»	0,37 »	»	38,1°

Bei der Betrachtung der Resultate fällt zunächst auf, daß der anatomische Befund an der Leber sehr wechselt und daß ebenso der Glykogengehalt erheblich schwankt.

Die Glykogenwerte nach Ausführung der Operation seien nochmals zusammengestellt:

1. Lebern ganz nekrotisch; zwei Tiere; Glykogen 0 bis Spur.
2. Tier mit schwer veränderter Leber (in den Protokollen nicht geführt, da der Zuckerstich mißglückt); am ersten Tag nach der Operation Glykogen 0,02 %.
3. Lebern bei der Obduktion zu höchstens 1/3 verändert:
    a) am ersten Tage bzw. später nach Fütterung mit Zucker Glykogen 1,2 % (Versuch 10), 1,4 % (Versuch 11), 0,8 % (Versuch 12), 3,8 % (Versuch 13), 2,5 % (Versuch 14), 0,65 % (Versuch 15), 2,44 % (Tier wegen mißglückten Stichs nicht angeführt)[1];

1) Die Glykogenbestimmungen wurden meist nach der vorhergegangenen Piqûre vorgenommen.

b) am zweiten Tag ohne Zuckerdarreichung zwei Tiere 0,4 und 0,2 %.

Die Zuckerstichwirkung blieb ganz aus in fünf Versuchen, war deutlich, aber schwach in drei[1]) Versuchen (nicht über 0,2 %) und war stark positiv in drei Versuchen.

Daß das nicht vom Glykogenvorrat in direkte Abhängigkeit gebracht werden kann, scheint mir daraus hervorzugehen, daß in zwei deutlich positiven Versuchen die Glykogenwerte 0,65 % und 0,8 % (nach dem Stich) betrugen, während in dem ganz negativen Versuch 10 der Glykogengehalt 1,2 % betrug.

In den drei Versuchen, in denen nur die Arterie unterbunden wurde und die Freipräparierung der Ven. portae und des Choledochus unterblieb, war der Zuckerstich zweimal schwach, einmal stark positiv.

Wenn man selbst diese Versuche aus der Betrachtung ausschaltet, bleiben noch drei positive gegenüber fünf negativen übrig, bei denen zum Teil der Beweis einer ausreichenden Glykogenmenge fehlt.

Die benutzte Methodik gibt somit keine einheitlichen Resultate; immerhin glaube ich aus dem Überwiegen der negativen Versuche (auch die drei als schwach positiv bezeichneten sind ganz anders als beim normalen Kaninchen) schließen zu dürfen, daß die Durchschneidung der Leberarterie und der sie begleitenden Venen die Zuckerstichwirkung verringern bzw. ganz verhindern kann.

Daß der negative oder positive Ausfall der Piqûre nicht vom Glykogengehalt der Tiere abhängt, geht aus den obigen Zahlen hervor.

Auch mit der Schwere der anatomischen Läsion läßt sich ein Zusammenhang nicht finden; daraus darf geschlossen werden, daß die Verringerung der arteriellen Blutversorgung nicht von Bedeutung für den Ausfall des Zuckerstichs war. (NB. Haberer [a. a. O.] hat bei seinen Versuchen auch die Gallensekretion ganz normal gefunden.)

Ich halte es demnach für das wahrscheinlichste, daß die Durchtrennung der in der Leberpforte verlaufenden Nerven die Zuckerstichwirkung verhindert hat. Bei der von mir gewählten Methode ist die Innervation der Nebenniere intakt, das wurde oben ausgeführt. Um jede Gefahr einer Schädigung der Nebennierennerven ausschließen zu können, zog ich es ja vor, an der Leberpforte zu operieren und nicht in der Gegend der großen Plexus. Dort wäre (vgl. Kaufmann a. a. O.) der Erfolg auf den Zuckerstich sicherer gewesen, aber es wäre immer möglich, daß gleichzeitig mit der Enervierung der Leber

1) Vgl. hierüber bei Versuch 6 die Anmerkung.

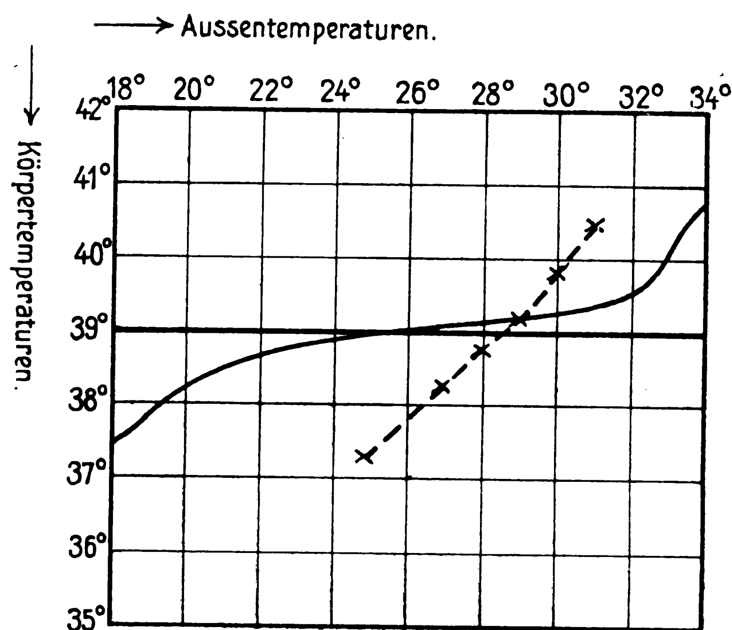
auch die Nebennierennerven betroffen werden und diesen Einwand wollte ich vermeiden.

Ferner wirkte in unseren Versuchen das Adrenalin auf den Blutzucker ganz normal, so daß auch hier wieder ein neuer Unterschied zwischen Zuckerstichwirkung und Adrenalinhyperglykämie gezeigt werden konnte.

Im Zusammenhang mit der geübten Methode, die Leberinnervation zu zerstören, wurden noch einige Versuche ausgeführt, in denen die Beziehung der Wärmeregulation zu den Lebernerven untersucht werden sollte. Wie an anderer Stelle[1]) ausgeführt wurde, weist alles darauf hin, daß die chemische Regulation in den Bauchorganen vor sich geht; es ist jedoch bisher nicht gelungen, den Ort zu finden, wo die nervösen Erregungen chemische Prozesse auslösen; sei es, daß es sich um Produkte der inneren Sekretion, sei es, um direkte nervöse Beeinflussung des Stoffwechsels handelt. Auch hier kommt vor allem wieder die Entscheidung zwischen Nebennieren, für die ja manches spricht, und Leber in Betracht. Ich habe wieder den schon früher beschrittenen Weg (a. a. O.) eingeschlagen, an Tieren mit durchschnittenem Brustmark, die im wesentlichen auf die chemische Regulation angewiesen sind, den Einfluß zu untersuchen, den die Durchschneidung der Leberarterie auf das Wärmeregulationsvermögen hat. Es soll vorausgeschickt werden, daß in den meisten Versuchen keine deutliche Beeinflussung eintrat. Doch lassen auch hier einige Versuche eine solche Wirkung erkennen. Zwei Tiere, die nach der Brustmarkdurchschneidung gut reguliert hatten, bekamen nach der zweiten Operation ganz tiefe Temperaturen (— 31° bei 25° Außentemperatur) und starben am nächsten Tage. Bei einem Tiere aber, bei dem das vierte Dorsalsegment durchschnitten war, wurde das vorher gute Regulationsvermögen (zwischen 32 und 21° C Außentemperatur) durch die Unterbindung der Leberarterie ganz zerstört: es wurde völlig von der Außentemperatur abhängig, wie die Kurve zeigt (Kurve I). Sehr ausgesprochen war die hohe Temperatursteigerung nach Nahrungsaufnahme: am vierten Tage nach der zweiten Operation steigt die Körpertemperatur (bei 29° Außentemperatur) von 39,0° auf 40,2° innerhalb fünf Stunden nach 60 ccm Milch, und geht dann wieder zur Norm zurück; am folgenden Tage trinkt es etwa 80 g Milch mit 30 g Zucker und bekommt bei der gleichen Außentemperatur einen Temperaturanstieg von 38,8° auf 40,9° im

1) H. Freund, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1913, Bd. 72, S. 296 (dort auch Literatur).

Kurve 1.



a) Nach der Brustmarkdurchschneidung ————
b) Nach der Durchschneidung der Art. hepat. – – – –

Laufe von sechs Stunden (nach weiteren fünf Stunden wieder 39,1°). Bei der Obduktion war das Brustmark am vierten Segment glatt durchschnitten, die Leber war etwa $^1/_4$ nekrotisch, wog 80 g; der nekrotische Lappen war mit der vorderen Bauchwand fest verwachsen, abgekapselt und im Innern erweicht. Keine diffuse Peritonitis.

Dieser Versuch scheint dafür zu sprechen, daß die chemische Regulation direkt auf dem Wege der Lebernerven zur Leber geht. Entschieden konnte die Frage aber mit dieser Methode nicht werden, weil ihr Erfolg zu sehr wechselt und — wenigstens bisher — nicht beherrscht werden kann.

XV.

Aus der medizinischen Klinik in Heidelberg.

Über die Wirkungen des Zuckerstiches nach Nebennierenexstirpation.

Von

Hermann Freund und Fritz Marchand,

Assistenten der Klinik.

Seit Cl. Bernard[1]) hat die Ansicht über den Mechanismus des Zuckerstiches eine Wandelung erfahren. Während er und nach ihm Eckhardt[2]) und Pflüger[3]) glaubten, daß der nervöse Reiz auf der Bahn der Splanchnici direkt zur Leber geleitet würde, lenkte die Kenntnis der glykosurischen Wirkung des Adrenalins[4]) die Aufmerksamkeit auf die Nebennieren. Der Zuckerstich sollte auf dem Umweg über die Nebennieren und das Adrenalin auf die Leber wirken. Im folgenden seien kurz die Tatsachen, die für und wider die Nebennierenhypothese der Piqûrewirkung sprechen, zusammengestellt:

Die Splanchnici, deren Durchschneidung den Zuckerstich und zahlreiche andere (nach Pollak[5]) zentral wirkende) experimentelle Hyperglykämien verhindert, sind wohl sicher die sekretorischen Nerven der Nebennieren[6]). Ihre elektrische Reizung macht Hyperglykämie[7]); daß dabei eine Ausschwemmung von Adrenalin stattfindet, konnte bisher nicht nachgewiesen werden; diese Hyperglykämie blieb aus[7]), sowohl wenn die Lebernerven durchschnitten waren, als auch nach Entfernung der Nebennieren. Nach der Piqûre ist ebenfalls ein vermehrter Adrenalingehalt im Blute nicht nachzuweisen; die positiven

1) Bernard, Leçons de physiologie expériment. hiver 1854/55.

2) Eckhardt, Beitr. z. Anat. u. Phys. 1869, Bd. IV, 1879, Bd. VIII.

3) Pflüger, Das Glykogen, 1905, II. Auflage.

4) Blum, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 71, 1901; Pflügers Arch. 1902, Bd. 90, S. 617.

5) Pollak, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1909, Bd. 61, S. 376.

6) Asher, Zentralbl. f. Phys. 1910, Bd. 24, Nr. 20.

7) Mc Leod and Pearce, Amer. Journ. of Phys. 1912, Bd. 29, S. 419.

Angaben von Watermann und Smit[1]) sind von den Nachuntersuchern[2]) nicht bestätigt worden.

Kahn[3]) hat geglaubt, aus der Abnahme der chromaffinen Substanz nach dem Zuckerstich indirekt auf eine vermehrte Adrenalinsekretion schließen zu können. Auch dieser Schluß muß nach den Untersuchungen von Jarisch[4]) fallen gelassen werden.

Gegenüber diesen negativen Ergebnissen müssen die Gegengründe, die gegen die Adrenalinhypothese sprechen, um so mehr ins Gewicht fallen. P. Trendelenburg und Fleischhauer[5]) bestimmten die Adrenalinmenge, die bei intravenöser Dauerinfusion eine der Piqûre gleiche Glykosurie macht, und fanden dabei eine Konzentration, die eine hohe Blutdrucksteigerung hervorruft; da diese bei der Piqûre ausbleibt, lehnen sie die Annahme ab, daß beim Zuckerstich die Adrenalinämie das Wesentliche sei.

Manche Narkotika verhindern die Stichhyperglykämie, ohne die Adrenalinwirkung zu beeinflussen[6]).

Auf einen sehr wichtigen Gegensatz zwischen beiden Glykosuriearten hat kürzlich Gigon[7]) hingewiesen: bekanntlich genügen beim Kaninchen wenige Hungertage, um die Piqûre unwirksam werden zu lassen; die Leber wird dann annähernd glykogenfrei gefunden[8]). Der Zuckerstich braucht also Leberglykogen und läßt das Muskelglykogen intakt. Umgekehrt kommt die Adrenalinglykosurie noch nach vieltägigem Hungern, ja selbst an Tieren zustande, die durch Strychninkrämpfe praktisch glykogenfrei gemacht sind[9]). Am hungernden Kaninchen bewirkt chronische Adrenalindarreichung sogar Glykogenansatz in der Leber und Glykogenschwund in der Muskulatur[9]). Es ist nicht einzusehen, weshalb das durch den Zuckerstich mobilisierte Adrenalin prinzipiell anders wirken sollte als nach Injektion. Während das Adrenalin ganz allgemein eine Wirkung auf den Sympathicus ausübt, können wir beim Zuckerstich nur eine lokalisierte

---

1) Pflügers Arch. 1908, Bd. 124, S. 198.

2) Kahn, Pflügers Arch. 1912, Bd. 144, S. 251 u. 396; Lopez, Pflügers Arch. 1912, Bd. 145, S. 311; v. Brücke, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1389.

3) Pflügers Arch. 1911, Bd. 140, S. 209.

4) Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1913, Bd. 13.

5) Zeitschr. f. d. ges. experiment. Med. 1913, Bd. I, S. 369.

6) Vgl. Bang, Blutzucker, 1913, S. 99, dort auch Lit.

7) Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1912, Bd. IX, S. 249.

8) Naunyn, Arch. f. experiment. Path. u. Pharmakol. Bd. 3, S. 85; vgl. auch H. Freund, ebenda, vorangehendes Heft.

9) Pollak, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1909, Bd. 61, S. 166, dort auch Lit.; nam. Agadschanianz, Bioch. Zeitschr. Bd. 2, 148.

Wirkung auf das Leberglykogen finden (Fehlen der Blutdrucksteigerung, Muskelglykogen intakt).

Für eine direkte nervöse Beeinflussung der Leber sind auch, wie an anderer Stelle[1]) ausgeführt, die Versuche nach Durchschneidung der Lebernerven zu verwerten.

Wenn die bisher angeführten Tatsachen somit gegen die Adrenalinhypothese sprechen, schien sie jedoch durch die Versuche über den Zuckerstich nach Nebennierenexstirpation gesichert zu sein. André Mayer[2]) beobachtete nach Nebennierenexstirpation keine Stichglykosurie, und diese Befunde wurden von Kahn[3]) und Landau[4]) bestätigt. Die Versuche Nishis[5]), die mit Diuretin angestellt sind, sind wohl nicht sicher zu verwerten, weil das Diuretin offenbar schwächer und nicht regelmäßig zu wirken scheint (dies würde verständlich sein, wenn die Diuretinhyperglykämie, wie Bang[6]) glaubt, »psychisch« durch die schmerzhafte Injektion bedingt ist).

Gegen die negativen Versuche muß aber ein Umstand angeführt werden, den die Untersucher selbst anführen: Nach der Entfernung der Nebennieren haben die Kaninchen meist nur ganz geringe Urinmengen, und da wir in solchem Falle wissen, daß dabei der Blutzuckergehalt viel höher als in der Norm sein muß, wenn es zu Glykosurie kommen soll, so sind negative Urinbefunde nicht beweisend; eine Einwirkung des Stiches auf den Blutzucker wäre dabei trotzdem denkbar. Das war um so wahrscheinlicher, als Starkenstein[7]) nach doppelseitiger Nebennierenexstirpation beim Kaninchen durch Vagusreizung Hyperglykämie (Kammerwasser) gefunden hat. Dazu kommt, daß Wertheimer und Battez[8]) bei der Katze trotz Nebennierenexstirpation nach der Piqûre Glykosurie fanden und daß Mc Guigan[9]) am nebennierenlosen Hund Kochsalzglykosurie, die nach Külz[10]) durch Splanchnicusdurchschneidung verhindert wird, erzeugen konnte.

Demnach spricht sehr viel gegen die Annahme, daß der Zuckerstich über die Nebennieren geht. Um die Beweiskette zu schließen,

1) H. Freund, Arch. f. experiment. Path. u. Pharmak. 1914, vorige Arbeit.
2) Compt. rend. Soc. biolog. 1906, Bd. 60, S. 1123.
3) Pflügers Arch. 1911, Bd. 140, S. 209.
4) Landau, Dissertation, Dorpat 1908, (zit. nach Kahn a. a. O.)
5) Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. 1909, Bd. 61, S. 186 u. S. 401.
6) Bang, Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 58, S. 251.
7) Zeitschr. f. exper. Path u. Ther. 1912, Bd. 10, S. 78.
8) Arch. internat. de Phys. 1910, Bd. 9, S. 363.
9) Amer. Journ. of Physiol. 1910, Bd. 26, S. 287.
10) Eckhardts Beitr. z. Anat. u. Phys. 1872, Bd. 6, S. 177.

haben wir im folgenden an nebennierenlosen Kaninchen den Verlauf der Blutzuckerkurve nach dem Zuckerstich untersucht. Für die Beurteilung der Wirkung kommen dabei folgende Gesichtspunkte in Betracht: wir haben, wie wir an anderer Stelle[1]) gezeigt haben, damit zu rechnen, daß die Tiere am ersten Tage sterben[2]) und daß nach dem Abklingen der Operationswirkung ein ständiges Sinken des Blutzuckers bis auf Spuren eintritt. Wir haben also dabei eine Hemmung der Stichwirkung zu erwarten.

Ferner haben Gautrelet und Thomas[3]) gezeigt, daß an nebennierenlosen Tieren die Erregbarkeit des Sympathicus herabgesetzt ist und daß auch nach Adrenalininjektion eine geringere Blutzuckersteigerung ohne Glykosurie eintritt.

Ferner mußten wir den Glykogenvorrat der Leber berücksichtigen. Beim Kaninchen bleibt das Leberglykogen, das bei nebennierenlosen Hunden und Ratten schnell schwindet, nach Kahn und Starkenstein[4]) unverändert. Wir können das bestätigen, wenigstens für die Zeit, in der der Blutzucker normal ist; während des Blutzuckerabfalls fanden wir zum Teil sehr niedrige Glykogenmengen oder nur Spuren, die ein Ausbleiben der Stichwirkung erklären können. Wir haben die Glykogenwerte in Tabelle 1 zusammengestellt:

Tabelle 1.

1.	$3^1/_2$	Std.	nach	dorsalseitiger	Nebennierenexstirpation		2,3 %	Leberglykogen
2.	4	»	»	»	»	»	4,9 »	»
3.	$4^1/_2$	»	»	»	»	»	6,7 »	»
4.	6	»	»	»	»	»	2,7 »	»
5.	7	»	»	»	»	»	4,3 »	»
6.	9	»	»	»	»	»	0,5 »	»
7.	26	»	»	»	»	»	0,1 »	»

In den ersten Stunden nach der Nebennierenexstirpation sind jedenfalls ausreichende Glykogenmengen in der Leber zu finden.

Schwieriger war es, die Folgen der Operation vorbeigehen zu lassen, ohne in die Periode des Blutzuckersturzes hineinzukommen. Es seien die Protokolle von zwei Tieren wiedergegeben, bei denen nach

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 72, S. 56.

2) Wir müssen nach über 100 Versuchen auf unserer Annahme bestehen, daß in den Fällen, in denen Kaninchen länger als 2 Tage ohne Nebennieren leben, die Operation keine vollständige war. (Nach Biedl, Innere Sekretion, 2. Aufl., S. 374) genügt weniger als $^1/_8$ zum Leben.

3) Compt. rend. Soc. Biol. 1909, Bd. 67, S. 798; Compt. rend. de l'académie des sciences 1911, Bd. 152, S. 895 (zit. nach Biedl).

4) Lit. über d. Glykogen nach Nebennierenexstirpation bei Biedl, a. a. O. S. 382.

der doppelseitigen Exstirpation beider Nebennieren (in Äthernarkose durch Laparotomie, Dauer etwa 20—30 Min.) der Blutzucker mit der Bangschen Mikromethode bestimmt wurde.

Versuch 1.

	Temp.	Blutzucker	
Vor der Operation:	39,5°	0,13 %	
11,00 Uhr: Operation, sofort nachher:	37,3 »	—	(im Wärmeschrank bei 30°)
12,00 » mittags	36,1 »	—	
1,00 »	36,5 »	0,13 »	
2,00 »	36,6 »	0,10 »	
4,30 »	37,6 »	0,10 »	
6,00 »	38,6 »	0,105 »	
8,00 »	39,3 »	0,125 »	
11,00 »	39,9 »	0,105 »	
12,30 » nachts	40,2 »	0,13 »	(Tier sehr aufgeregt)
10,00 » am nächst. Morgen	39,0 »	0,09 »	
12,30 »	38,6 »	0,085 »	
3,00 »	37,8 »	0,045 »	
4,00 »	36,5 »	0,035 »	
4,30 »	36,0 »	0,05 »	
5,00 » nachmittags	35,5 »	0,045 »	

stirbt sofort nach der Messung (30 Std. nach der Operation).

Obduktion: ohne Besonderheiten. Beide Nebennieren sind völlig exstirpiert.

Versuch 2.

	Temp.	Blutzucker	
Vor der Operation:	39,2°	0,16 %	
12—12,20 Uhr mittags:	beide Nebennieren entfernt		
12,30 Uhr:	36,0°	0,305 %	(im Wärmeschrank bei 30°)
1,30 »	36,5 »	0,30 »	
3,30 »	37,2 »	0,165 »	
4,30 »	37,0 »	0,15 »	
5,30 »	37,5 »	0,135 »	
7,30 »	37,9 »	0,11 »	
9,00 »	37,8 »	0,12 »	
10,00 »	37,5 »	0,09 »	
11,00 »	37,4 »	0,085 »	
11,45 »	37,5 »	0,07 »	
12,30 » nachts	37,4 »	0,055 »	
2,00 »	37,5 »	0,05 »	
3,00 »	37,1 »	0,06 »	
5,30 » früh	33,5 »	(soeben tot)	(15 Std. nach der Operation)

Obduktion: Beide Nebennieren völlig exstirpiert.

Aus beiden Versuchen geht hervor, daß zunächst eine Hyperglykämie eintritt, die etwa 2—4 Stunden anhalten kann, daß aber dann der Blutzucker kontinuierlich heruntergeht; kleine Schwankungen liegen in der Methode begründet; auch sind die niedrigen Werte sicher zu hoch, da wir die Eigenreduktion der Bangschen Lösung nicht abgezogen haben.

In den Zuckerstichversuchen haben wir gewöhnlich 2—3 Stunden nach der Nebennierenexstipation ohne Narkose die Eckhardtsche Operation ausgeführt, die in den zwölf angeführten Versuchen stets einwandfrei war.

Die Nebennierenexstirpation nach der von uns (a. a. O.) geübten Methode dauerte 15—30 Minuten. Im ersten Versuche verwandten wir Urethan zur Narkose, später stets Äther.

Nachher kamen die Tiere in den Wärmeschrank, der zwischen 26 und 30° gehalten wurde. Es sei hervorgehoben, daß wir stets nur wenige Kubikzentimeter Urin ohne sichere Reduktion fanden. Die Kaninchen waren von mittlerer Größe, etwa 2 kg schwer.

Versuch 3.

		Temp.	Blutzucker
Normal:		38,8°	0,12 %
10,00 Uhr 2 g Urethan subkutan			
10,45 »	tiefe Narkose:	38,1 »	0,18 »
10,55—11,15 Uhr Exstirpation der beiden Nebennieren			
11,40 Uhr		34,8°	0,25 %
12,10 »	mittags	34,5 »	0,305 »
12,20 »	Zuckerstich		
1,20 »		34,0 »	0,23 »
1,40 »		34,0 »	0,30 »
2,50 »		—	0,30 »

Sofort nach der Entnahme tot.
Leberglykogen 4,9 %

Das Urethan hat an sich eine Hyperglykämie gemacht, die nach der Operation noch stieg und dann wieder herunterging. Nach dem Zuckerstich steigt der Blutzucker wieder an, so daß das Tier mit dem hohen Blutzuckerwert von 0,3 % stirbt, während sonst alle Symptome des Nebennierenausfalls — Asthenie, Durchfälle, niederer Blutdruck, Temperatursturz — auftraten.

Versuch 4.

		Temp.	Blutzucker
Normal:		39,0°	0,11 %
10,30 Uhr: beide Nebennieren exstirpiert (Äthernarkose)			
11,30 »		35,1 »	0,15 »
12,00 »	mittags	36,2 »	0,09 »
12,30 »	Zuckerstich		
1,00 »		35,5°	0,135 »
1,45 »		35,3 »	0,132 »

2,30 Uhr		34,6 °	0,10 %
3,15 »		34,5 »	0,10 »
4,30 »		34,5 »	0,05 »
5,30 »	nachmittags	34,2 »	0,04 »

Moribund; getötet; Lebergewicht 78 g mit 4,3 % Glykogen.

In diesem Falle traf der Zuckerstich, wie aus den Temperaturen hervorgeht, schon in die Zeit des Temperaturabfalles, wo sonst der Blutzucker schnell sinkt. Nach dem Zuckerstich tritt eine geringe, aber deutliche Steigerung des Blutzuckers ein, die aber trotz guten Glykogengehalts nicht anhält.

Obduktion: ohne Besonderheiten.

Versuch 5.

		Temp.	Blutzucker
Normal:		38,8 °	0,095 %
10,00 Uhr:	beide Nebennieren exstirpiert (Äthernarkose)		
11,00 »		36,3 °	0,125 %
12,00 »	mittags	36,6 »	0,125 »
12,15 »	Zuckerstich		
1,00 »		36,5 »	0,115 »
1,45 »		36,7 »	0,145 »
2,30 »		36,5 »	0,175 »
3,15 »		36,5 »	0,09 »
4,30 »		37,3 »	0,065 »
6,00 »		36,2 »	0,05 »
7,00 »	(moribund)	—	0,09 »

Getötet; Lebergewicht 72 g mit 0,5 % Glykogen.

Ähnlich, wie Versuch 4; sichere mäßige Stichwirkung.

Obduktion: ohne Besonderheit.

Versuch 6.

		Temp.	Blutzucker
Normal:		39,1 °	0,110 %
9,30 Uhr:	beide Nebennieren exstipiert (Äther)		
11,00 »		36,0 °	0,18 %
12,00 »	mittags	36,0 »	0,16 »
12,15 »	Zuckerstich		
1,00 »		36,0 »	0,20 »
1,45 »		35,4 »	0,185 »
2,30 »		34,5 »	0,16 »
3,00 »		34,2 »	0,165 »
3,30 »		33,5 »	0,132 »
4,30 »		32,8 »	0,145 »
6,00 »		32,4 »	0,12 »
7,00 »	abends	30,0 »	0,13 »
7,45 »		29,5 »	0,08 »
Typischer Zustand des Nebennierenausfalls			
10,00 Uhr:	abends	28,3 °	0,08 % (moribund)

Am nächsten Morgen tot vorgefunden. Obduktion: ohne Besonderheiten.

Sichere Zuckerstichwirkung; trotz sehr tiefer Temperaturen noch hohe bis normale Zuckerwerte.

Versuch 7.

		Temp.	Blutzucker
Normal:		38,3°	0,09 %
10,00 Uhr:	Beide Nebennieren exstirpiert (Äthernarkose)		
11,15 »		34,0°	0,24 %
12,20 »		34,5 »	0,20 »
12,30 »	Zuckerstich		
1,15 »		34,4 »	0,20 »
1,45 »		34,3 »	0,245 »
2,45 »		33,8 »	0,235 »
3,00 »	Exitus		

Das Tier stirbt mit den typischen Symptomen des Nebennierenausfalls; trotz einer Außentemperatur von 31° sank die Körpertemperatur bis 33,8°, dabei sicher hyperglykämische Blutzuckerwerte.

Obduktion: ohne Besonderheiten.

Versuch 8.

		Temp.	Blutzucker
Normal:		38,7°	0,095 %
9,50—10,10 Uhr:	Beide Nebennieren exstirpiert, dabei mäßige Blutung aus der rechten Nebenniere.		
11,00 Uhr:		35,2°	0,27 %
12,00 »		34,6 »	0,30 »
12,45 »	Zuckerstich		
1,45 »		32,3 »	0,31 »

Tier moribund, stirbt kurz nachher.

Da es nach unseren sonstigen Erfahrungen sehr unwahrscheinlich ist, daß nach 4 Stunden der Blutzucker noch so hoch ist und noch steigt, ist der letzte hohe Zuckerwert ganz kurz vor dem Tode wohl als Stichwirkung aufzufassen (kein sicher verwertbares Resultat).

Versuch 9.

		Temp.	Blutzucker
Normal:		38,6°	0,15 %
10,00 Uhr:	Beide Nebennieren exstirpiert (Äther)		
11,00 »		36,0°	0,19 %
12,00 »	mittags	36,0 »	0,16 »
12,15 »	Zuckerstich		
1,00 »		—	0,155 »
1,45 »		36,0 »	0,15 »
2,45 »		36,3 »	0,115 »
4,15 »		35,6 »	0,135 »

5,00 Uhr		35,0°	0,095 %
7,30 »		35,9 »	0,08 »
	Lebt noch am nächsten Morgen, moribund		
9,30 »		—	0,17 % (während des Todes entnommen)

Abgesehen davon, daß der Blutzucker ungewöhnlich lange nach der Operation hoch bleibt, obwohl die Temperatur sinkt, ist hier der Zuckerstich als negativ zu bezeichnen.

Obduktion: ohne Besonderheiten.

Versuch 10.

		Temp.	Blutzucker
Normal:		39,0°	0,13 %
11,00 Uhr:	Beide Nebennieren exstirpiert (Äther)		
11,15 »		35,5°	0,29 %
12,00 »		34,5 »	0,24 »
12,25 »	Zuckerstich		
1,00 »		33,5 »	0,33 »
1,50 »		33,3 »	0,34 »
2,50 »		32,7 »	0,365 »
3,45 »		—	0,40 »
4,45 »		33,0 »	0,41 »
5,20 »		32,5 »	0,33 »
5,45 »	tot gefunden.		

Sichere hohe Zuckerstichwirkung bei ganz einwandfreiem Obduktionsbefund (keine überzähligen Nebennieren).

Versuch 11.

		Temp.	Blutzucker
Normal:		39,0°	0,11 %
9,45—10,5 Uhr:	Beide Nebennieren exstirpiert (Äthernarkose)		
11,30 Uhr:		35,6°	0,20 %
12,10 »	mittags	—	0,11 »
12,25 »	1. Zuckerstich		
1,00 »		35,6 »	0,15 »
1,45 »		—	0,11 »
2,25 »		35,3 »	0,095 »
4,00 »		36,2 »	0,075 »
4,30 »	2. Zuckerstich		
5,30 »		35,6 »	0,07 »
6,30 »		36,1 »	0,20 »
8,30 »	abends	35,3 »	0,065 »
2,30 »	nachts	34,0 »	0,05 »

Am nächsten Morgen tot, Totenstarre.

Obduktion: Beide Zuckerstiche ohne Besonderheiten. Nebennieren fehlen. Während der 1. Stich eine deutliche geringe Wirkung hatte, ging nach dem 2. Stich der Blutzucker auf den hohen Wert von 0,2 % in die Höhe.

Versuch 12.

		Temp.	Blutzucker
Normal		39,0°	0,11 %
9,30—9,45 Uhr: Beide Nebennieren exstirpiert (ganz kurze Narkose)			
11	»	35,3°	0,14 %
12	»	35,3°	0,15 »
12,30	»	Zuckerstich	
1,45	»	34,7°	0,15 »
2,40	»	33,5°	0,13 »
4	»	Tot vorgefunden.	

Obduktion: Ohne Besonderheiten.

Nach dem Stich keine eigentliche Hyperglykämie, jedoch wieder trotz des ausgesprochenen Temperatursturzes Tod mit hohem Blutzucker.

Versuch 13.

		Temp.	Blutzucker
Normal		39,0°	0,011 %
10,30 Uhr: Beide Nebennieren in Äthernarkose exstirpiert.			
11	»	37,1°	0,014 %
12	»	37,9°	0,009 »
12,25	»	Zuckerstich	
1,00	»	—	0,105 »
1,45	»	37,0°	0,145 »
2,45	»	37,3°	0,011 »
4,15	»	36,8°	0,011 »
5,00	»	36,8°	0,007 »
7,20	»	37,5°	0,065 »
9,00	»	37,5°	0,055 »
10,15	»	37,5°	0,010 »

Am nächsten Morgen tot aufgefunden.

Obduktion: Ohne Besonderheiten.

Ganz geringe Beeinflussung der Zuckerkurve durch den Stich.

Versuch 14.

		Temp.	Blutzucker
Normal		38,6°	0,13 %
9,10—9,30 Uhr: Beide Nebennieren in Äthernarkose exstirpiert.			
11,30	»	35,6°	0,16 %
12,00	»	—	0,14 »
12,10	»	Zuckerstich	
1,00	»	36,1°	0,16 »
1,45	»	—	0,11 »
2,25	»	36,5°	—
4,00	»	37,6°	0,18 »

4,30 Uhr 2. Zuckerstich
5,30 » 37,2° 0,08 %
6,30 » 37,8° 0,08 »
8,15 » abends 36,5° 0,085 »
2,30 » nachts 36,0° 0,06 »
Am nächsten Tag:
10,30 » morgens 32,4° 0,03 »

Nachher getötet. Obduktion: Ohne Besonderheiten.
Lebergewicht 82 g mit etwa 0,1 % Glykogen.
Nach dem 1. Stich deutliche Wirkung, 2. Stich ohne Einfluß.

Die wichtigsten Daten der Protokolle sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Tabelle 2.

Versuch	Lebensdauer		Beim Tode		Nach dem Stich	
	a) nach der Nebennieren-exstirpation Stunden	b) nach dem Zuckerstich Stunden	Blut-zucker %	Temp. °	Höchster Blut-zucker %	Temp. °
3	4½	3	0,30	(< 34)	0,30	34,0
4	7	5	0,04	34,2	0,135	35,5
5	9	7	0,09	—	0,175	36,5
6	etwa 14	etwa 12	0,08	28,3	0,200	36,0
7	5	2½	0,235	33,8	0,245	34,3
8	4	1½	0,31	32,2	0,31	32,3
9	24	22	—	—	0,155	36,0
10	6½	5	0,33	32,5	0,41	33,0
11	etwa 17	1. etwa 15 2. etwa 11	0,05	34,0	1. 0,15 2. 0,20	35,6 36,1
12	6½	4½	0,13	33,5	0,15	34,7
13	etwa 15	etwa 13	—	—	0,145	37,0
14	etwa 26	1. etwa 24 2. etwa 20	0,03	32,4	1. 0,18 2. 0,085	37,8 36,5

Besonders auffallend sind die fast durchweg hyperglykämischen oder normalen Blutzuckerwerte kurz vor dem Tode bei ganz tiefer Körpertemperatur [1]).

Wenn wir die höchsten Werte nach den Stichen zusammenstellen, so finden wir:

Über 0,4 % in 1 Versuch (Nr. 10),
0,3 —0,4 » » 2 Versuchen (Nr. 3 und 8)
0,2 —0,3 » » 3 » (Nr. 6, 7 und 11)
0,17—0,2 » » 2 » (Nr. 5 und 14).
Unter 0,17 » » 4 » (Nr 4, 9, 12 und 13).

1) Freund u. Marchand a. a. O.

In sechs Fällen haben wir also hohe Hyperglykämie, in zwei Fällen deutliche Steigerung, in vier Fällen Werte an der oberen Grenze der Norm. Wenn wir mit Bang[1]) den Wert von 0,14% als Grenzwert annehmen, würden wir nur eine nicht hyperglykämische Blutzuckerzahl (0,135% in Versuch 4 haben.

Da nach Bang[2]) und nach Bock und Hoffmann[3]) beim normalen Tier die Stichhykerglykämie von weniger als 0,2% im Minimum bis zu 0,4—0,5% im Maximum beträgt, sind unsere Zahlen schon für das normale Tier sicher hoch. Wenn wir die oben angeführten Punkte berücksichtigen, die den Erfolg der Piqûre nach der Nebennierenexstirpation beeinträchtigen, müssen wir unsere stark positiven Resultate in der Hälfte unserer Versuche noch höher bewerten. Aus den anderen Versuchen geht ferner hervor, daß der Zuckerstich, auch wenn er keine hohe Hyperglykämie macht, das Absinken des Blutzuckers aufhält, meistens geringe Steigerungen hervorruft, die sonst bei nebennierenlosen Tieren nicht vorkommen, und daß oft hochnormale Werte noch kurz vor dem Tode gefunden werden — wenn die Temperatur ganz tief gesunken ist und alle Symptome des Nebennierenausfalls vorhanden sind.

Wir können also das Ergebnis unserer Versuche dahin zusammenfassen, daß der Zuckerstich auch nach Exstirpation der Nebennieren sich in der Blutzuckerkurve äußert und sogar (in der Hälfte unserer Fälle) hohe Hyperglykämie zur Folge haben kann. (Im Urin wurde nie Zucker gefunden.) Daraus geht mit Sicherheit hervor, daß der Zuckerstich nicht in dem oben angeführten Sinn über die Nebennieren wirkt, sondern direkt an der Leber angreift.

Wenn die Wirkung beim nebennierenlosen Tier geringer und weniger regelmäßig ist, als beim normalen Tier, so ist das wohl auf den Wegfall eines tonischen Einflusses, den nach Gautrelet und Thomas (a. a. O.) das Adrenalin auf das sympathische Nervensystem hat, zurückzuführen.

1) a. a. O. S. 31.

2) a. a. O. S. 98; Hofmeisters Beitr. 1907, Bd. 10, S. 1.

3) Experimentalstudien über d. Diabetes, Berlin 1874, S. 55.

XVI.

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Greifswald.
(Direktor: Prof. Dr. Morawitz.)

Beitrag zur Lehre von der Verfettung parenchymatöser Organe.

Von

Prof. Dr. **Oskar Groß** und Dr. **Friedrich Vorpahl.**

(Mit Tafel I.)

Die Virchowsche Lehre von der Verfettung hat im Laufe der Zeit manche Wandlung erfahren. Zuerst durch die Autorität ihres Begründers als eine unumstößliche Tatsache in die Pathologie aufgenommen, geriet sie in Gefahr, im Laufe der letzten Jahre vollkommen verlassen zu werden. Virchow (1) unterschied bekanntlich bei dem Auftreten von Fett in den Zellen einen physiologischen und pathologischen Vorgang. Als einen physiologischen Prozeß sah er z. B. die Anhäufung von Fett in der menschlichen Leber an, wie sie regelmäßig nach fettreicher Nahrungsaufnahme beobachtet werden kann. In Gegensatz zu dieser physiologischen »Fettinfiltration« stellte Virchow diejenigen Vorgänge, bei denen unter pathologischen Verhältnissen Fett in Zellen auftritt, die normalerweise kein Fett enthalten. Hierbei, so nahm Virchow an, dringt das Fett nicht von außen in die Zelle ein, wie bei der Fettinfiltration, sondern entsteht an Ort und Stelle durch Umwandlung des Zellprotoplasmas in Fett. Er bezeichnet diesen Vorgang als Fettmetamorphose.

Diese Anschauung wurde auch in der Hauptsache von anderen Pathologen geteilt (Rindfleisch (2), Birch-Hirschfeld (3), v. Recklinghausen (4), Klebs (5) u. a), wenn sie auch nicht alle vollkommen davon überzeugt waren, daß das Fett bei der sogenannten Fettmetamorphose wirklich aus dem Eiweiß der Zelle hervorgeht.

Die Möglichkeit der Verwandlung von Eiweiß in Fett schien zunächst durch die grundlegenden Versuche von Voit und

Pettenkofer(6) bewiesen zu sein. In der Tat schien durch sie der Beweis erbracht, daß bei fettfreier Nahrung im Organismus Fett aus Kohlehydraten nicht gebildet werden könne und daß bei der Mast das Fett aus Eiweiß entsteht. Wir wollen auf diese Versuche des näheren nicht eingehen, weil heute wohl kaum mehr ein Zweifel besteht, daß sich die Schlüsse, die Voit und Pettenkofer daraus gezogen haben, zu Unrecht bestehen. Vor allem fanden sie in Pflüger(7) einen entschiedenen Gegner, der auf die Fehler in den genannten Versuchen hinwies und annahm, daß ein Fettansatz im Organismus niemals aus Eiweißüberschuß zu erklären sei, daß dazu notwendigerweise Kohlehydrate verfügbar sein müssen. Die Größe des Fettansatzes steht in keinem Verhältnis zu dem zersetzten Eiweiß.

Die Einwendungen Pflügers und anderer Autoren, die vor allem vom Standpunkt des physiologischen Chemikers aus die Möglichkeit einer Umwandlung von Körpereiweiß in Fett bestritten, konnten sich zunächst nicht allgemein durchsetzen. Die Virchowsche Lehre von der Fettdegeneration blieb bestehen und wurde erst ganz allmählich durch chemische Untersuchungen, besonders Rosenfelds(8), stark erschüttert.

Rosenfeld stellte sich auf den Standpunkt, daß nur die chemische, nicht aber die mikroskopische Untersuchung über die Frage: »Gibt es überhaupt eine Fettmetamorphose?« Aufschluß geben könnte.

Er untersuchte den chemischen Ablauf der »Verfettung« an Tieren, die mit Phosphor und Phloridzin vergiftet waren, und kam zu dem Resultat, daß das in der Leber gefundene Fett aus den Fettdepots der Körper stammt, ja, daß es sich sogar dabei um körperfremdes Fett handeln kann, welches dem durch Hunger vorbereiteten Tiere mit der Nahrung eingegeben wurde.

Hunden, die durch Hungern vorbereitet waren und so ihre Fettdepots verloren hatten, wurde Hammeltalg verfüttert, der sich später in der Leber und in den Fettdepots als solcher nachweisen ließ. Rosenfeld schloß daraus, daß das Wesen der sogenannten Fettmetamorphose in einer primären Degeneration der Zelle mit folgender sekundärer Infiltration bestehe. Der Zweck sei der, daß die geschädigte Zelle aus den Fettvorräten das Fett zur Wahrung ihres Bestandes heranzieht und in sich ablagert.

Rosenfeld(9, 10) setzte seine Untersuchungen dann fort, indem er den Fettgehalt sogenannter »fettig degenerierter Nieren« vom Menschen bestimmte und ihn mit dem normaler Nieren verglich. Er faßte seine Anschauungen in folgenden Satz zusammen: »Im Sinne der Vermehrung des Alkohol-Chloroformextraktes haben unsere Unter-

suchungen keinen Anhaltspunkt für das Bestehen einer Nierenverfettung gegeben.«

Wir werden an anderer Stelle auf die Versuche zurückkommen und enthalten uns deshalb zunächst einer Kritik darüber. Wir möchten nur das hier erwähnen, daß Rosenfeld bei diesen am Tiere ausgeführten Versuchen zahlenmäßige Beziehungen zwischen dem mikroskopischen Bilde (Fettfärbung) und der chemischen Analyse nicht feststellen konnte. Auch die späteren Untersuchungen bestätigten Rosenfelds Erfahrungen; die menschliche, mikroskopisch fettig degenerierte Niere zeigte keinen höheren, ja mitunter einen niedereren Fettgehalt als die gesunde Niere.

Diese so ganz entgegengesetzten Resultate, welche man mit der mikroskopischen Untersuchung einerseits und mit der chemischen andererseits gewonnen hatte, mußten auf jeden Fall stutzig machen.

Durch die Untersuchungen Rosenfelds in der Hauptsache gelangte man nun schließlich zu dem Standpunkte, daß das Wort Fettmetamorphose ganz zu verwerfen sei. Es wurde dafür vorgeschlagen »pathologische Fettinfiltration« im Gegensatz zur physiologischen.

Die Lehre der pathologischen Fettinfiltration schien nun durch die Versuche Dietrichs(11) eine wesentliche Stütze zu erfahren.

Er implantierte Tieren Organstücke in die Peritonealhöhle, ließ sie einige Zeit darin, um sie dann einer mikroskopischen Untersuchung zu unterziehen. Das, was er dabei fand, schien in der Tat die Infiltration des Fettes zu beweisen; denn er fand das Fett in dem implantierten Gewebe, und das schien beweisend zu sein, nur in den Randpartien. Das Fett, so nahm er anfangs an, ist von außen in das Organstückchen eingewandert und infolgedessen nur am Rande zu sehen. Schloß er die Organstücke in Kollodiumsäckchen ein, so blieb die Verfettung aus.

In ähnlicher Form wurden nun die Versuche von Pio-Foà (12) fortgesetzt. Auch er konnte die von Dietrich gefundene Tatsache bestätigen. In die Bauchhöhle eingepflanzte Nierenstückchen zeigten Verfettung der Randzonen, bei Nierenstückchen, die in einer Zelloidinkapsel eingeschlossen und dann implantiert waren, blieb die Fettbildung aus.

Da nun ferner durch die Versuche von Dietrich (13) u. Albrecht (14) gezeigt worden war, daß auch in aseptisch aufbewahrten Organen, die der postmortalen Autolyse allmählich anheimfallen, niemals echtes Fett entsteht, so mußte man aus allen diesen Versuchen zu dem Resultate kommen, daß sowohl bei der physiologischen wie bei der

pathologischen Fettinfiltration die erste Voraussetzung das Leben der Zelle ist; nur die lebende Zelle kann Fett in sich aufspeichern.

Aus dieser Überlegung heraus versuchten wir auf einem ganz neuen Wege der Verfettung näher zu kommen.

Wir bedienten uns zu diesem Zwecke der von Carrel ausgearbeiteten Methode der Bebrütung von Organstücken in Plasma. Diese Methode hat vor allen früher angewandten den Vorzug, daß bei ihr die Fettdepots des Versuchstieres vollkommen ausgeschaltet sind. Andererseits kann bei dieser Methode das bebrütete Gewebe längere Zeit am Leben erhalten werden, befindet sich aber dennoch unter Verhältnissen, die denen ähnlich sind, wenn das Gewebe in die Bauchhöhle implantiert wird.

Von vornherein war es sehr unwahrscheinlich, daß, wenn Fett in den bebrüteten Stücken auftritt, dies aus dem umgebenden, meistenteils geronnenen Plasma stammt.

Zur Methodik unserer Versuchsanwendung sei folgendes vorausgeschickt.

Prinzipiell benutzten wir nur die Nieren von Kaninchen, und zwar nur die Rindenpartie, weil diese, wie unsere ausgedehnten Untersuchungen bestätigen, frei von mikroskopisch nachweisbarem Fett ist. Es ist uns niemals gelungen, in der Nierenrinde frisch getöteter Tiere Neutralfett mit den gebräuchlichen Methoden nachzuweisen. Mittels paraffinierter, in die Carotis eingebundener Glaskanüle wurde das Blut der Tiere in eisgekühlten, sterilen und paraffinierten Zentrifugengläsern aufgefangen und sofort 15 Minuten zentrifugiert. Inzwischen wurde nach Entblutung des Tieres die noch lebenswarme Niere entnommen, zur Kontrolle stets ein Stück für die mikroskopische Untersuchung aufgehoben, der übrige Teil der Rinde sorgsam abgetragen und in körperwarmer Ringerlösung abgespült. Von dem inzwischen gewonnenen Plasma wurde ein Tropfen auf ein großes, geschiffenes Deckglas gebracht, mit einem möglichst kleinen Rindenpartikelchen beschickt (Seitenlänge etwa 2 mm) und mit einem hohlgeschliffenen, mit Vaselin abgedichteten, großen Objektträger bedeckt. Das Präparat wurde umgedreht und als hängender Tropfen in den Brutschrank gebracht. Daß zur Vermeidung von Bakterienwirkung größte Asepsis nötig ist, ist selbstverständlich. Alle zum Versuch notwendigen Instrumente, Objektträger und Deckgläser, müssen sorgsam sterilisiert sein. Da, wie wir gleich hier voraussagen möchten, das Auftreten von Fett innerhalb der ersten 24 Stunden beobachtet werden konnte, so sahen wir davon ab, die Gewebsstückchen täglich in neues Plasma zu bringen.

Wir entnahmen selbstverständlich von jeder Versuchsniere eine große Reihe von Stückchen, durchschnittlich 12—20, und untersuchten zu verschiedenen Zeiten, zum Teil in Abständen von einer Stunde bis zur 24. Stunde nach Beginn des Versuches. Die späteren Untersuchungen fanden in Abständen von 12 Stunden statt, bis zu zu 5 Tagen nach Anstellung des Versuches.

Die Stückchen wurden zum Teil auf dem Gefriermikrotom geschnitten, ohne vorausgegangene Formalinbehandlung, zum Teil in Formalin eingelegt und auf Fett und fettähnliche Substanzen untersucht. Die ohne Formalin behandelten Stücke wurden ungefärbt betrachtet und nach der alten Virchowschen Methode die fettverdächtigen Substanzen mit Kalilauge, absolutem Alkohol und Äther untersucht.

Die in Formalin gehärteten Präparate wurden nach Methoden der mikroskopischen Fettfärbung untersucht, mit Sudan III, Scharlachrot, Osmiumsäure, Neutralrot und Nilblau.

In jedem Falle wurden zuerst die Nieren auf das Vorhandensein doppeltbrechender Substanzen mit dem Polarisationsmikroskop untersucht.

Zum Nachweis fettähnlicher Substanzen wurden fernerhin die Methoden von Ciaccio, Fischler, Dietrich-Smith herangezogen.

Um nun das Hauptergebnis unserer Untersuchungen vorauszuschicken, so gelang es uns ausnahmslos in allen Fällen, den Nachweis zu erbringen, daß an Ort und Stelle Substanzen aufgetreten waren, die wir nach unseren heutigen pathologischen Erfahrungen als Neutralfette bezeichnen müssen. Denn stets konnten wir, allerdings nur in einer schmalen Randzone, tropfenförmige Gebilde finden, die sich intensiv rot mit Sudan III und Scharlachrot (Fettponceau), schwarz mit Osmiumsäure färbten. Ferner gaben sie die für Neutralfett als besonders charakteristisch angegebene Rotfärbung mit Nilblau, während sie mit Neutralrot ungefärbt blieben.

Mit dem Polarisationsmikroskop konnten wir niemals doppeltbrechende Substanzen, d. h. Cholesterienester und ihre Gemische, nachweisen.

Die Färbung auf Fettsäure und Seifen ergab auch mitunter, im Gegensatz zu der nicht bebrüteten Niere, ein positives Resultat.

Als Beispiele eines derartigen Versuches mögen Figur 1 und 2 dienen.

Figur 1 (Leitz; Okular 4, Objekt. 4) zeigt das in Formalin vorgehärtete und dann auf dem Gefriermikrotom geschnittene Präparat einer Kaninchenniere (Versuch VI unserer Protokolle). Die Niere hatte 52 Stunden in Plasma im Brutschrank gelegen. Gefärbt ist das Präparat mit Scharlachrot und mit Hämalaun.

Man sieht sehr schön, daß die gewundenen Harnkanälchen am oberen Rande der Figur teils mehr, teils weniger mit leuchtend roten Fettropfen angefüllt sind. Dort, wo erst ganz kleine rote Tröpfchen vorhanden sind, ist die Lagerung derselben in den Zellen der Harnkanälchen deutlich erkennbar, die Zellen besitzen außer dem Fett auch noch ihren Kern, der sich deutlich blau gefärbt hat. Werden die Fettropfen größer, was wahrscheinlich durch Konfluenz der kleineren Tropfen entsteht, so ist nicht immer mehr so deutlich zu sehen, daß das Fett intrazellulär liegt, da die Zellen ihren Kern eingebüßt haben. Man kann aber, wie es auch in Figur 1 zum Ausdruck kommt, die ursprüngliche intrazelluläre Lagerung noch daran erkennen, daß die Fettropfen genau so wie sonst die Zellen randständig um das Lumen der Harnkanälchen angeordnet sind.

In Figur 1 ist außerdem deutlich zu sehen, daß die Zellen des Glomerulus eine viel intensivere Färbbarkeit ihres Kernes behalten haben, als die Zellen der Harnkanälchen, deren Kerne meist nur noch ganz blaßblau gefärbt sind.

Figur 2 (Leitz; Okular 4, Objekt. 4) stammt von derselben Niere wie Figur 1, nach 34stündigem Aufenthalt in Plasma. Das Präparat ist so hergestellt, daß nach 34 Stunden das bebrütete Stückchen Niere zunächst in Formalin gelegt, dann auf dem Gefriermikroton geschnitten wurde und daß dann die Schnitte auf 48 Stunden in Flemmingsche Lösung kamen. Nach längerem Auswässern der Schnitte wurden dann die Präparate hergestellt meist ohne Gegen- oder Kernfärbung.

Die Vorbehandlung in Formalin wählten wir deswegen, weil die Herstellung der Gefrierschnitte besser gelang, als dann, wenn die Niere von vornherein in Flemmingscher Lösung fixiert wird. Die in Flemming fixierten Nieren waren gewöhnlich sehr spröde, und die Schnitte zerfielen oft in feine Fetzen, sobald sie in Wasser gebracht wurden.

Auf die Kernfärbung wurde aus dem Grunde meist verzichtet, weil die schon an und für sich etwas rohe Schnittmethode mit dem Gefriermikrotom die Schnitte stark ramponiert, und jeder weitere Transport der Schnitte von einer Farbflüssigkeit in die andere schädigt die Schnitte jedesmal mehr. Gerade bei unseren Nierenstücken, die durch den Aufenthalt in dem Plasma bereits gelitten hatten und weich und zerbrechlich geworden waren, machten sich die Nachteile des Gefrierschneidens geltend. Von unseren an und für sich schon so kleinen Schnitten bröckelten häufig vom Rande kleine Stückchen ab, so daß man wohl annehmen kann, daß in Wirklichkeit die mit Fett angefüllte Randzone noch etwas größer war, als unsere Bilder zeigen.

In Figur 2 also sind die Fettropfen durch Osmiumsäure geschwärzt. Auch hier wieder kann man die Lagerung der Fettröpfchen an der Wand rings um das Lumen des Harnkanälchens erkennen. Außer am Rande des Schnittes findet sich nirgends sonst geschwärztes Fett.

Die Kerne sind auch ohne Kernfärbung ganz gut zu erkennen, da sie in der Flemmingschen Lösung einen dunkelbraunen Farbton angenommen haben und sich dadurch gut von dem hellgelben Protaplasma abheben.

Wenn es also nach diesen Untersuchungen keinem Zweifel unterliegt, daß in der Zelle sichtbares Fett zutage treten kann, so interessiert uns zunächst die Frage, wie sich bei fortlaufenden Untersuchungen dieser Vorgang gestaltet. Wir haben, wie erwähnt, aus diesem Grunde die aus derselben Niere stammenden, zu gleicher Zeit entnommenen und unter die gleichen Versuchsbedingungen gebrachten Nierenstückchen zu verschiedenen Zeiten, d. h. in verschiedenen Intervallen, untersucht. So konnten wir das Auftreten des Fettes in den frischen Präparaten, der Fettreaktion in den gefärbten, von Stunde zu Stunde verfolgen. Dieser Befund zeigte uns, daß Virchows Anschauung zweifellos zu Recht bestehen kann. Nach den ersten sechs Stunden des Versuches kann man unter Vergrößerung der Zelle das Auftreten einer körnigen Substanz beobachten, die keinerlei Fettreaktion, weder in frischen noch in gefärbten Präparaten gibt (albuminöse Körnung Virchows).

Nach zehn Stunden traten die ersten »Fettreaktionen« auf, in gefärbten Präparaten, vereinzelt kleine Körnchen, die sich mit Scharlachrot färbten (Verschwinden nach Behandlung mit Äther). Im weiteren Verlauf erfolgt ziemliche schnelle Vermehrung und Vergrößerung dieser Gebilde unter gleichzeitiger Vergrößerung des Zelleibes.

Das Maximum dieser Erscheinungen, die sich, wie ausdrücklich bemerkt, nur in den Randpartien abspielen, ist nach etwa 48 Stunden erreicht, dann tritt keine deutliche Vermehrung des Fettes mehr ein, bis schließlich die zentral gelegenen, am schlechtesten ernährten Zellen ihre das Leben anzeigende Färbbarkeit des Kernes verloren haben. Dabei zeigen die Glomeruli die größte, die Tubuli die geringste Widerstandsfähigkeit.

Warum zeigen sich diese Vorgänge der Fettbildung nur in den Randpartien, und warum legen wir ein so großes Gewicht auf die Feststellung dieser Tatsache? Wenn Dietrich in seinen Versuchen aus diesem Verhalten den Schluß ziehen will, daß das Fett eingewandert ist, so sind wir, wie wir auch weiter zeigen können, imstande, gerade diese Tatsache als Beweis dafür anzubringen, daß es sich um Fettbildung an Ort und Stelle handelt, vielleicht als Folge eines nekrobiotischen Vorganges im Sinne Virchows. Daß die zentralen Partien, die unter schlechten Ernährungsbedingungen stehen, Fettbildung nicht zeigen, findet seine Erklärung

darin, daß sie unter so schlechten Ernährungsbedingungen stehen, daß sie zu rasch absterben. Das zeigt uns auch das Verhalten der Kernfärbung. Daß zum Zustandekommen der Fettreaktion das Leben der Zellen notwendig ist, zeigt uns die Tatsache, daß die Fettreaktion vollkommen ausbleibt, wenn wir die frisch entnommenen Stückchen mit Chloräthyl, welches wir von außen auf das Deckglas bringen und einwirken lassen, stark gefrieren lassen.

Man könnte uns noch den Einwand machen, daß das Fett in irgendeiner, mikroskopisch nicht nachweisbaren Form in dem Plasma enthalten wäre und von dort in unsere Stückchen eindringe, wo es dann durch gewisse Vorgänge in der lebenden Zelle zu mikroskopisch nachweisbarem Fett umgewandelt würde.

Den absolut sicheren Beweis aber, daß das Fett wirklich in den Gewebsstückchen entstanden und nicht von außen eingedrungen ist, konnten wir dadurch erbringen, daß eine Verfettung auch dann auftritt, wenn man die Gewebsstückchen unter sonst gleichen Bedingungen anstatt in Plasma in Lockesche Lösung oder Ringerlösung bringt und darin brüten läßt. Als Beispiel bringen wir Abbildung 3.

Die Ähnlichkeit von Figur 3 mit Figur 1 ist offensichtlich.

Figur 3 (Leitz; Okular 4, Objekt. 4) stellt ein Präparat dar, welches von einer Kaninchenniere gewonnen wurde, die 24 Stunden in Lockescher Flüssigkeit bei Körpertemperatur gelegen hatte. Färbung mit Scharlachrot ohne Gegenfärbung. Gefrierschnitt ohne vorausgegangene Fixierung in Formalin.

Die Anordnung des Fettes ist genau wie bei Figur 1 und 2. Nur am Rande des Schnittes ist das Fett gelegen und dort auch wieder, entsprechend den Zellen, an der Wand der Harnkanälchen rings um ihr Lumen. Man erkennt sehr schön aus dem Bilde, wie die Fettropfen in allen Größen vorhanden sind, von allerkleinsten roten Stäubchen bis zu ganz ordentlichen Tropfen.

Die Untersuchung auf die Färbbarkeit der Kerne ergab dasselbe Resultat wie bei den Nieren, die in Plasma bebrütet waren.

Jeder Einwand gegen die von uns erhobenen Befunde dürfte hierdurch von vornherein widerlegt sein. Wir glauben hiermit den sicheren Beweis erbracht zu haben, daß in den Zellen parenchymatöser Organe, speziell in den Nieren, Fett auftreten kann, das sicherlich nicht von außen in sie eingedrungen ist. Wir behaupten also, daß die Virchowsche Anschauung zu Recht besteht, lassen es aber zunächst dahingestellt, ob das Fett, das wir beobachtet haben, aus Eiweiß entstanden oder aber schon vorher in maskierter, mit

unseren mikrokopischen Untersuchungsmethoden nicht nachweisbarer Form vorhanden gewesen ist.

Letzteres erscheint uns zunächst schon unwahrscheinlich aus dem Grunde, weil in den verfetteten Zellen von dem früheren Eiweißbestande gar nichts mehr zu sehen ist, weil die Zelle vergrößert erscheint und mit Fett völlig voll gepropft ist. Um postmortale autolytische Vorgänge kann es sich bei unseren Versuchen nicht handeln. Dagegen spricht vor allem, daß das Fett nur in der Randzone, d. h. in dem Nährbereich des Protoplasmas auftritt, im Zentrum aber vollkommen fehlt. Darauf hat schon Dietrich in seinen oben erwähnten Versuchen aufmerksam gemacht, aus denen er den Beweis zu erbringen glaubte, daß das Fett in die Randzonen eingewandert und nicht etwa auf autolytische Vorgänge zurückzuführen sei. Ferner macht er mit Recht darauf aufmerksam, daß »bei der Autolyse eine Anderung des mikroskopischen Bildes und ein wechselndes Verhalten gegenüber Reagentien und Farbstoffen in dem Sinne, wie sie der pathologische Anatom für die Diagnose der fettigen Degenerationen verwertet«, niemals auftritt. Mehr als Ähnlichkeit mit der Verfettung liege bei der Autolyse nicht vor (15). »Die entstehenden körnigen und tropfigen Gebilde im Protoplasma schwärzen sich mit Osmium etwas«. Ebenso fehlt bei Autolyse die Sudanfärbbarkeit.

Weitere Untersuchungen, die noch nicht ganz abgeschlossen sind, werden zeigen, daß als Muttersubstanz des Fettes das Zellprotoplasma in Betracht kommt.

Literatur.

1. Virchow, Zellularpathologie. IV. Aufl., 1871. — 2. Rindfleisch, Die Elemente der Pathologie. II. Aufl., 1896. — 3. Birch-Hirschfeld, Lehrbuch der pathologischen Anatomie. IV. Aufl., 1896. — 4. v. Recklinghausen, Handbuch der Allgemeinen Pathologie 1883. — 5. Klebs, Die allgemeine Pathologie II, 1889. — 6. Pettenkofer u. Voit, Zeitschrift für Biologie Bd. IX, S. 435. — 7. Pflüger, Pflügers Archiv Bd. L, LI, LII. — 8. Rosenfeld, Verhandlungen des Kongresses für Innere Medizin 1897. — 9. Derselbe, ebenda 1902. — 10. Derselbe, Verhandlungen d. Pathologischen Gesellschaft 1903. — 11. Dietrich, Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse der Pathologie Bd. 13; Münchner med. Wochensch. 1904, S. 1510. — 12. Pio Foà, Verhandlungen der Pathologischen Gesellschaft VIII, 1904. — 13. A. Dietrich, Verhandl. d. Patholog. Gesellschaft. 6. Tagung 1903. — 14. Albrecht, ebenda, 8. Tagung 1904. — 15. Dietrich und Hegler, Arbeiten aus dem pathologischen Institut Tübingen, Bd. IV, 1903.

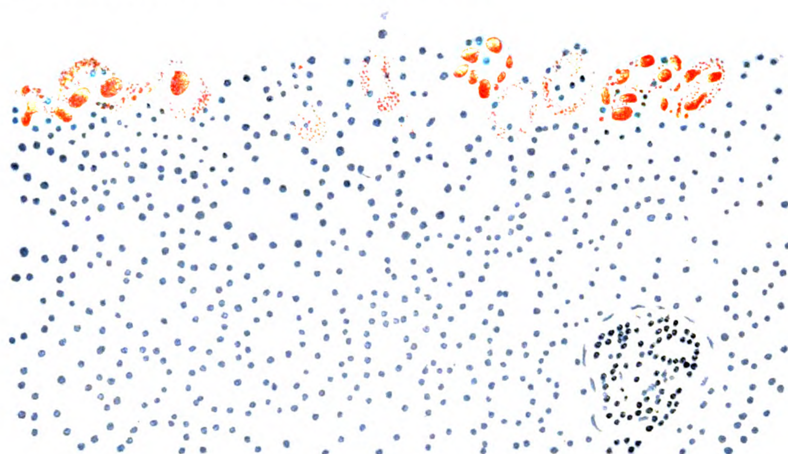


Fig. 1

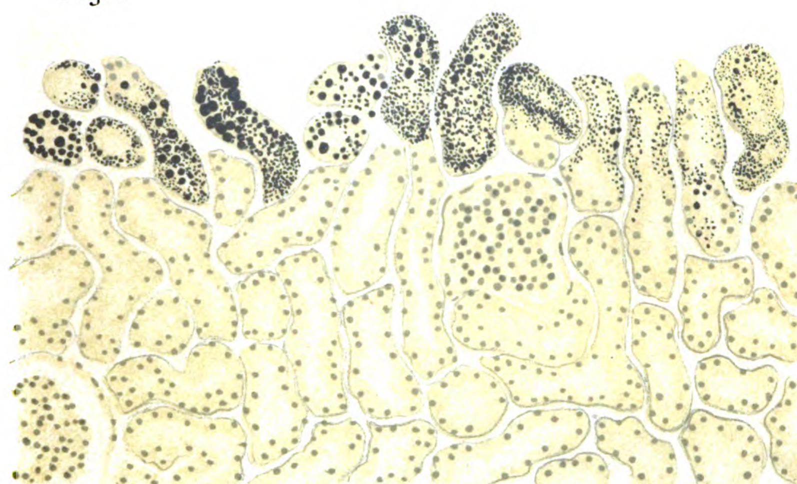


Fig. 2.



Fig. 3.

Grofs u. Vorpahl.

Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig.

Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena.

XVII.

Aus der medizinischen Klinik in Heidelberg.
Direktor: Prof. v. Krehl.

Zur Frage des toxogenen Eiweißzerfalls bei der Phosphorvergiftung.

Von
H. Rettig.

Die Frage, ob und in welchem Umfange toxische Momente bei der Steigerung des Eiweißumsatzes im Fieber eine Rolle spielen, ist durch mehrere Arbeiten der letzten Jahre wieder von neuem zur Diskussion gestellt worden, nachdem schon früher einige Forscher wie May[1]), Hirschfeld[2]) und Arohnson[3]) gegenüber der vor allem von Naunyn begründeten Auffassung vom toxogenen Eiweißzerfall im Fieber einen ablehnenden oder zum mindesten skeptischen Standpunkt eingenommen hatten. Es handelt sich hier vor allem um die Frage, ob im Fieber eine direkte, also am Protoplasma der Zelle selbst angreifende Giftwirkung des infektiösen Agens sich nachweisen läßt, oder ob die Eiweißeinschmelzung im wesentlichen eine Folge der Unterernährung bzw. eines stark gesteigerten Zuckerverbrauches [May[1]), Hirschfeld[2]), Grafe[4])] oder anderer Faktoren ist.

Da eine Steigerung des Stickstoffumsatzes nicht nur beim Fieber, sondern auch bei zahlreichen anderen Schädigungen des Körpers beobachtet worden ist (z. B. Karzinom, Morbus-Basedow, Banti, Vergiftungen usw.), scheint es von Interesse zu sein, die Untersuchungen auch auf diese Zustände auszudehnen, um zu erfahren, ob und welche Unterschiede im Mechanismus der Steigerung des Eiweißumsatzes im einzelnen Falle vorhanden sind.

In erster Linie kam dabei die Phosphorvergiftung in Betracht. Einmal sind hier ganz besonders starke Eiweißverluste gefunden

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. XXX, S. 1. 1894.
2) Berl. klin. Wochenschr. 1891, S. 29.
3) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 65, S. 1, 1906.
4) Dieses Arch. Bd. 101, S. 209, 1910; Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 11.

worden, ferner bleiben Temperatur und Gesamtumsatz meist ziemlich unverändert, und schließlich sind hier, besonders durch Arbeiten der letzten Jahre, sehr wesentliche Beziehungen zu der Schädigung des Kohlehydratstoffwechsels festgestellt worden.

Die Literatur über den Stoffwechsel der Phosphorvergiftung, der schon sehr frühzeitig das Interesse von Physiologen und Klinikern fand, ist auffallend groß an Widersprüchen. Ganz besonders gilt das für den Eiweißumsatz [1]).

Der erste Untersucher, Storch [2]) erhielt bei hungernden Hunden durch Phosphorvergiftung eine Steigerung der Harnstoffausscheidung im Urin. Seine Versuche wurden aber später angefochten von Falck [3]), der zeigte, daß ähnliche Steigerungen der Harnstoffausscheidungen beim hungernden Tier spontan eintreten können, sobald der Fettvorrat vom Körper aufgebraucht ist. Desgleichen focht Falck einen analogen Versuch von Bauer an. Bauer [4]) führte dann einen zweiten Versuch aus. Er ließ einen Hund hungern und bestimmte den Stickstoffwechsel. Es ergab sich eine beträchtliche Steigerung der Stickstoffausfuhr während der Phosphorwirkung.

Falck selbst vergiftete in seinen Versuchen seine Tiere mit sehr hohen Phosphordosen, so daß es in etwa 24 Stunden zum Exitus kam, und bestimmte den Urinstickstoff stündlich. Er kommt zu dem Resultat, daß der Eiweißumsatz durch Phosphor verringert wurde, bemessen an der Harnstoffausscheidung. Seine Versuchsanordnung ist in der Literatur nicht anerkannt: Im terminalen Zustand ist die Ausscheidung der harnfähigen Substanzen unvollkommen; speziell hat Hans Meyer [5]) gezeigt, daß es beim Kaninchen durch sehr hohe Phosphordosen zur Erniedrigung des Blutdruckes und Herzlähmung kommt.

Athanasiu [6]) machte Massenversuche an Fröschen. Die Frösche erhielten 1—4 mg Phosphor per os, lebten nach der Vergiftung noch 1 bis 6 Tage. Athanasiu fand in vier Versuchsreihen eine leichte Erniederung, in einer Versuchsreihe eine leichte Steigerung der Stickstoffausscheidungen bei den vergifteten Tieren gegenüber den Kontrolltieren.

---

1) Im Folgenden sollen aus der großen Menge nur die wichtigsten Arbeiten herausgegriffen werden. Bezüglich genauerer Literaturangaben sei auf die zusammenfassende Darstellung von Loewi in v. Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels, Bd. II, S. 749, 1907 und die neuere Literaturzusammenstellung bei Hirz (über den Einfluß des Phosphors auf den respiratorischen Stoffwechsels. Zeitschr. f. Biol. 60, 187, 1913) hingewiesen.

2) O. Storch, Die akute Phosphorvergiftung 1865, übersetzt bei Falck, Exper. Arch. 7, 570, 1877.

3) F. A. Falck, Der inanitielle Stoffwechsel und seine Bedeutung für Pharmakologie und Toxikologie. Exper. Arch. 7, 570, 1877.

4) J. Bauer, Über die Eiweißersetzung bei Phosphorvergiftungen Zeitschrift f. Biol. 14, 527, 1878.

5) H. Meyer, Über die Wirkungen des Phosphors auf den tierischen Organismus. Exper. Arch. 14, 313, 1881.

6) J. Athanasiu, Die Erzeugung von Fett im tierischen Körper unter dem Einfluß von Phosphor, Pflügers Arch. 74, 511, 1899.

Cazeneuve (1879), Thibaut (1880), Fränkel und Röhmann (1880, Versuche an phosphorvergifteten Hühnern), Engelien (1887), Kast (1888), D. Lo Monaco (1896), Welsch (1905) fanden in ihren Versuchen eine Steigerung des Stickstoffumsatzes.

Der letzte Untersucher, Hirz, kommt auf Grund seiner Versuche an Kaninchen (er gab einmalige Dosen von 7 mg Phosphor pro Kilogramm Körpergewicht) hinsichtlich des Eiweißstoffwechsels zu dem Resultat: »Eine sichere Bestätigung der oft beobachteten Steigerung des Eiweißzerfalls unter dem Einfluß der Phosphorvergiftung liefern unsere Untersuchungen am Kaninchen nicht. . . . Wir beobachteten bei Tieren mit ausreichendem Fettvorrat niemals eine Vermehrung der Stickstoffausscheidung, die die Höhe des normalen Hungertieres überschreitet.«

Sehr wichtig sind besonders für die Frage, deren Bearbeitung unsere Versuche gelten, diejenigen Untersuchungen, welche sich auf eine Kombination von Phlorhizin- und Phosphorvergiftung beziehen. So fanden Ray, Dermott und Lusc[1]), daß bei Hunden mit Phlorhizindiabetes durch darauffolgende Phosphorvergiftung der Eiweißumsatz nicht noch weiter wesentlich gesteigert wird: Bei Kombination von Phosphor- und Phlorhizinvergiftung gibt es keinen auf Rechnung des Phosphors zu setzenden toxischen Eiweißzerfall mehr.

Schließlich sei noch erwähnt, daß auch zahlreiche Bestimmungen der Stickstoffausfuhr im Harn bei phosphorvergifteten Menschen ausgeführt wurden, so von Schultzen und Rieß, Fränkel, von Stark, Poore, Huber, Laub, S. de Rossi, Reichel, G. Rem. Picci, Münzer, Badt[2]). Alle diese Autoren finden eine Steigerung der Eiweißzersetzung bei Phosphorvergiftung. Nur Huber fand in zwei Fällen eine Verminderung: in beiden Fällen handelte es sich aber um agonale Werte.

Die kurze Übersicht über die wichtigsten Untersuchungen des Eiweißumsatzes bei der Phosphorvergiftung zeigt, wie außerordentlich verschieden die Resultate der einzelnen Forscher sind. Daß hier die Methodik oder eventuelle Versuchsfehler die divergenten Resultate bewirkt haben, ist dabei natürlich von vornherein äußerst unwahrscheinlich. Die Tatsache jedoch, daß viele Autoren keine Steigerung der Stickstoffausscheidung gefunden haben, macht es von vornherein sehr wahrscheinlich, daß keine primäre toxische Schädigung des Eiweißstoffwechsels vorliegt, und sie legt den Gedanken nahe, daß ein anderer, in den verschiedenen Versuchen wechselnder Faktor hier eine entscheidende Rolle spielt, nämlich der Ernährungs-

---

1) W. E. Ray, T. S. Mc Dermott and Grah. Lusc on metabolism during a combination of phosphorus — poisoning and phlorizin-diabetes. Amer. journ. phys. 3, 139, 1899, vgl. auch die ausgezeichnete zusammenfassende Darstellung von Lusk, Phlorhizinglukosurie in den Ergebnissen der Physiol. Bd. 12, S. 315. 1912.

2) Literaturangaben bei Loewi a. a. O.

zustand und vor allem das Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels. Über die Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels liegen in der Literatur bereits eine große Reihe von Beobachtungen vor.

Aus den Versuchen von Salkowski (1865), Luchsinger (1875), Rosenbaum (1879), Kaufholz (1898), Athanasiu (1899), Welsch (1905), Mohr (1905) geht hervor, daß es unter dem Einfluß des Phosphors zu einem raschen Schwund bzw. einer raschen Verminderung des Glykogens in der Leber kommt. Der Blutzuckergehalt ist dabei nach Neubauer[1]) und Frank-Isaak[2]) nicht erhöht; gegenteilige Resultate von Kaufholz erscheinen zweifelhaft. Spontane Glykosurie fand Walko beim Menschen in 141 Fällen von Phosphorvergiftung sechsmal, alimentäre Glykosurie (bei Zufuhr von 100 g Dextrose) in 61 Fällen. Nach den tierexperimentellen Untersuchungen spielt die Glykosurie bei Phosphorvergiftung keine Rolle.

Über Glykogenbildung in der Leber stellte Neubauer[1]) Untersuchungen an: Bei Kaninchen, die längere Zeit hungerten, waren nach dreitägiger Phosphorvergiftung ansehnliche Glykogenmengen in der Leber nachzuweisen, sofern reichlich Traubenzucker zugeführt wurde. Hirz bestätigt, daß die Leber die Fähigkeit der Glykogenbildung nicht absolut eingebüßt hat.

Nach den neueren, wichtigen Untersuchungen von Frank-Isaak[3]) ist der rapide Schwund des Glykogens zu keiner Stunde von Hyperglykämie begleitet. Sie vergifteten Kaninchen mit 0,01 mg Phosphor pro Kilogramm Tier, wodurch meist in 3—4 Tagen der Tod eintrat. Der Blutzucker zeigte sich in den ersten 48 Stunden normal, gegen Ende des Lebens reduziert, kurz vor dem Tode war er 0. Bei Dextrosezufuhr zeigten sich am ersten Tage normale Verhältnisse, in späteren Stadien höheres Steigen und längere Dauer des hohen Blutzuckerwertes. Die Verfasser kommen zu dem Ergebnis, daß in einem ersten Stadium der Phosphorvergiftung es zu einer Erhöhung des Leberstoffwechsels kommt, deren Folge der Glykogenschwund der Leber ist. In einem zweiten Stadium tritt eine Störung der Glykogenfixation in der Leber ein: die Hyperglykämie nach Dextrosezufuhr ist höher und dauert länger als normal. In einem dritten Stadium schließlich verschwindet der Blutzucker infolge Störung der Kohlehydratsynthese aus Nichtkohlehydraten.

Frank-Isaak glauben daher, daß die Stickstoffzunahme im Urin bei Phosphorvergiftung Folge des Ausfalls energetisch wertvoller Komplexe und nicht ein primär toxischer Eiweißzerfall ist, eine Anschauung, welche durch die Experimente von Ray, Dermott und Lusc[4]) gestützt werde. Die Verfasser sehen die Hauptursache des Eiweißzerfalls bei Phosphorvergiftung in der Hemmung der intermediären Kohlehydratsynthese.

Im Gegensatz zu Frank-Isaak, die die Störung des Kohlehydratstoffwechsels in den Mittelpunkt der Stoffwechselveränderung bei der Phos-

---

1) Neubauer, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 61.

2) Frank u. Isaak, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 64, S. 274, 1911.

3) E. Frank u. S. Isaak, Über das Wesen des gestörten Stoffwechsels bei Phosphorvergiftung. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 64. 1911.

4) a. a. O.

phorvergiftung stellen, schließt Hirz aus seinen Respirationsversuchen, daß keinerlei derartige Schädigungen nachzuweisen sind. Bei Hirz wurde ferner der eingeführte Zucker stets auffallend gut assimiliert und verbraucht; der respiratorische Quotient überschritt, wie bei Athanasiu, bisweilen die Einheit, als Zeichen der Fettsynthese.

Milchsäure wurde von verschiedenen Autoren im Harn und in den Organen bei Phosphorvergiftung gefunden, häufig aber auch vermißt. Nach Neubauer wird Milchsäure bei phosphorvergifteten Kaninchen wie normal verbrannt.

Bezüglich des Verhaltens des Fettstoffwechsels bei der Phosphorvergiftung verweisen wir auf die Zusnmmenstellung von Rosenfeld in den Ergebnissen der Physiologie (II, 1, 50, 1903) sowie auf die Darstellung von Loewi in von Noordens Handbuch der Stoffwechselpathologie. Im ganzen lassen die Untersuchungen wohl den Schluß zu, daß die Fettverbrennung häufig herabgesetzt ist, obwohl auch das keineswegs gesichert erscheint.

Auch betreffs des Gaswechsels sind die Angaben sehr widersprechend. Bezüglich der genauen kritischen Besprechung der vorliegenden Versuche[1]), die auch eigene Beobachtungen umfassen, sei auf die schon erwähnte, kürzlich erschienene Arbeit von O. Hirz verwiesen. Als Fazit der bisherigen Untersuchungen resümiert er, daß bei der durch keine letalen Störungen komplizierten Form der Vergiftung die Gaswechselwerte sich in normalen Grenzen bewegen oder sogar ein wenig über die Norm gesteigert zu sein scheinen.

Die auffallenden Differenzen, die in fast allen Punkten in der Wirkung großer toxischer Phosphorgaben auf den tierischen Organismus bei den zahlreichen Autoren zutage getreten sind, gestatten uns vorläufig noch nicht, uns ein klares einheitliches Bild vom Wesen dieser Vergiftung zu machen und fordern neue Untersuchungen heraus. Uns interessieren, zumal im Hinblick auf die Analogie mit dem Fieber, bei der Phosphorvergiftung vor allem zwei Prozesse, die Wirkung des Phosphors auf den Eiweißumsatz und die Beziehungen des Stickstoffwechsels zum Kohlehydratgehalt der Tiere. So mußte die Wirkung des Phosphors auf den Eiweißumsatz in zweifacher Richtung untersucht werden, einmal beim glykogenarmen Tiere, also im Hunger, und ferner losgelöst von aller Beteiligung an der Kalorienproduktion, d. h. bei starker Kohlehydratzufuhr, am besten auf der Basis des Stickstoffminimums. Da hier die Abnutzungsquote (Rubner), d. h. die Protoplasmaabnutzung im eigentlichen Sinne, ermittelt wird, eignet sich dieser Weg am besten zur Entscheidung der Frage, ob und wie weit eine Schädigung des lebendigen Protoplasmas durch irgendeine zu Stickstoffverlusten führende Noxe

---

1) Als besonders wichtig sei hier nur angeführt die Untersuchung von Lusc, Amer. Journ. of Physiol. Vol. 19, S. 461, 1907.

eingetreten ist. Für das experimentelle infektiöse Fieber der Tiere ist dieser Weg von Grafe[1]), beim Fieber des Menschen gleichzeitig und unabhängig davon von Kocher[2]) an der von Müllerschen Klinik beschritten worden.

In entsprechender Weise habe ich nun auf Anregung und unter Leitung von Herrn Dr. Grafe versucht, zu entscheiden, ob und wie weit es gelingt, durch möglichst große Darreichung von Kohlehydraten die Stickstoffverluste beim Kaninchen und Hunde mit chronischer, schwerer Phosphorvergiftung herabzusetzen. Sollte sich zeigen, daß eine weitgehende Beeinflußbarkeit des Stickstoffumsatzes besteht, so würde ein derartiger Befund außerordentlich dafür sprechen, daß ähnlich wie im Fieber auch bei der Phosphorvergiftung die Eiweißeinbuße der Hauptsache nach eine Folge der Unternährung, d. h. insbesondere des Kohlehydratmangels ist.

Mit dieser Fragestellung war die Anlage der Versuche gegeben.

Methodik:

Jeder Versuch zerfiel in der Regel in vier mehrtägige Perioden:

1. In eine Hungerperiode,
2. in eine Periode mit Kohlehydratfütterung,
3. in eine Hungerperiode mit Phosphorvergiftung,
4. in eine Periode mit Phosphorvergiftung und Kohlehydratfütterung.

Als Versuchstiere wurden zuerst Hunde gewählt. Es zeigte sich jedoch, daß es schwer gelang, den Hunden längere Zeit große Mengen reiner Kohlehydrate einzuverleiben. Es stellten sich bald Erbrechen und Durchfälle ein, Erscheinungen, die eine exakte Stoffwechseluntersuchung unmöglich machten. Besser eigneten sich für die Versuche Kaninchen, die nicht erbrechen, und die spontan große Mengen von reinen Kohlehydraten zu sich nehmen.

Es wurden Perioden von drei bzw. vier Tagen gewählt. Beim Hunde wurde die Blase zur Gewinnung des Urins von 24 Stunden täglich zur gleichen Stunde durch Katheterisieren entleert und gespült, bei Kaninchen wurde der Harn von 48 Stunden zweitägig durch Auspressen der Blase gewonnen, eventuell auch durch Katheterismus und Spülung der Blase. Der spontan von den Tieren in den Käfig gelassene Urin sammelte sich in Behältern; es wurde jedesmal mit einer größeren schwefelsäurehaltigen Wassermenge nach-

1) 29. Kongreß f. innere Med. 1913, Verhandl. S. 57.
2) Bericht von F. v. Müller ebenda S. 119.

gespült. Zur Erzielung einer gleichmäßigen Urinausscheidung wurde den Tieren stets durch die Schlundsonde Wasser gegeben, beim Hunde physiologische Kochsalzlösung, beim Kaninchen Leitungswasser.

Die Stickstoffbestimmungen wurden nach der Kjeldahlschen Methode, stets doppelt, gemacht. Obwohl es sich um Hungerzustände oder Ernährung mit einer fast N-freien Nahrung handelte, wurde der Vollständigkeit halber auch der Kot (meist periodenweise) gesammelt und darin Trockensubstanz und N-Gehalt bestimmt. Für die Beurteilung des endogenen Umsatzes des Eiweißes haben die Zahlen keine nennenswerte Bedeutung. Auffallend hoch sind die N-Werte im Kot der Kaninchen, wenn sie Durchfall bekamen. Es entspricht das den Angaben von Kraßnogorski[1]) und Grafe[2]) bei ihren experimentellen Fieberversuchen bei Kaninchen. Die Tatsache, daß das gleiche Verhalten auch ohne Fieber sich einstellt, beweist, daß hier keine Folgeerscheinung der Infektion vorliegt, sondern lediglich eine solche des Durchfalles.

Der Phosphor wurde dem Hund 1 anfangs mit der Schlundsonde gegeben, sonst stets subkutan. Verwendet wurde eine 1‰ige Lösung in Ol. oliv. Bei der Schlundsondenfütterung wurde dieses mit etwas Kal. carb. in Wasser emulgiert. Da Vergiftungsperioden von mindestens sechs bzw. acht Tagen erforderlich waren, da es ferner vorteilhafter erschien, eine langdauernde gleichmäßige, als eine einmalige, sehr starke Wirkung zu erzielen, wurden täglich kleinere Phosphordosen gegeben, beim Hunde 3 mg täglich (anfangs nur zweitägig), beim Kaninchen 1 mg täglich.

Bei einem Tier (Kaninchen 8) wurde versucht, durch Einführung sehr großer Kohlehydratmengen mittels Schlundsonde (etwa 120 Kal. pro Kilogramm Körpergewicht) das Eiweißminimum, zuerst ohne Phosphor, dann im Zustande der Phosphorvergiftung zu erzielen; die Vergleichung der hierbei gewonnen Zahlen erschien für die Beurteilung der gestellten Frage von besonderer Bedeutung. Das bei Kaninchen zur Verwendung gekommene Stärkebrot ist aus Stärke gebacken unter Zusatz von etwas Salz, Natrium bicarb. und Weinsäure und enthält nur Spuren von Stickstoff.

Die Frage einer eventuellen nephritischen Retention soll in jedem einzelnen Fall besprochen werden.

Die Ergebnisse der Versuche sind mit den zur Beurteilung wichtigsten Angaben am Schluß der Arbeit in Tabellenform zusammengestellt.

1) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 69. S. 239 ff. 1912.

2) a. a. O. S. 61.

Die histologischen Präparate und Versuch 7 wurden im pathologischen Institut des städtischen Krankenhauses Karlsruhe (Professor v. Gierke) gemacht. Herr Professor v. Gierke hatte die Güte, die histologischen Präparate einer Durchsicht zu unterziehen, wofür ich ihm zu großem Dank verpflichtet bin.

Versuche:

1. Versuchsreihe an Hund 1.

Vergleiche Tabelle 1.

In der initialen Hungerperiode zeigt der Hund während der Hungertage (1.—4. Tag) eine Stickstoffausfuhr von 4,16 g pro die im Durchschnitt, während der Kohlehydrattage (5.—7. Tag) ging der Stickstoffverlust kontinuierlich bis 3,09 g herab. Tiefere Werte ließen sich bei der nicht erheblichen Kohlehydratmenge nicht erzielen.

Um den Stickstoffhaushalt des etwas matten Hundes zu schonen, erhielt er darauf 3 Tage (8.—10. Tag) lang je 200 g kondensierte Milch (mit 2,86 g Stickstoffgehalt).

In der nun folgenden Phosphorperiode zeigt sich während der Hungertage eine Stickstoffausfuhr von 3,684 g pro die (12. und 13. Tag), während der Kohlehydrattage von 2,904 g pro die (15. und 16. Tag), also eine Abnahme von 0,780 g pro die.

Dabei ist der erste Hungertag nach der Milchperiode und der erste Kohlehydrattag nach der Hungerperiode außer Rechnung gelassen. Es zeigt sich nämlich in diesem, wie in den andern Versuchen, daß der erste Kohlehydrattag nach der Hungerperiode einen höheren Wert liefert als die folgenden Tage. Zum Teil liegt dies daran, daß die Tiere am Ende der Hungerperiode ihren Urin entnommen bekamen und dann erst Kohlehydrate erhielten. In der Zeit nach der Blasenentleerung bis zur Kohlehydratresorption aber herrscht noch der Hungerzustand. Umgekehrt zeigte sich am ersten Hungertage nach einer Kohlehydratperiode ein sehr niedriger Stickstoffwert, da die Tiere an diesem Tage noch von den aufgespeicherten Kohlehydraten zehrten; auch der erste Hungertag nach einer Kohlehydratperiode wird von uns nicht in Rechnung gezogen werden.

Da anscheinend infolge der kleinen Dosen die Wirkung des Phosphors auf den Stickstoffumsatz nur eine geringe war, wurden nun weiter stärkere Phosphorgaben (0,003 g Phosphor täglich) gegeben. Der beabsichtigte Effekt trat sofort ein, die Stickstoffverluste im Harn stiegen kontinuierlich von 2,896 g bis auf 7,567 g pro die, also um mehr als das $2\frac{1}{2}$ fache. Gleichzeitig trat etwas Erbrechen ein,

so daß möglicherweise nicht aller Phosphor resorbiert worden war. Um diese Fehlerquelle zu vermeiden, wurde in der anschließenden Periode mit Kohlehydratfütterung der Phosphor in gleicher Menge subkutan gegeben (22.—30. Tag).

Unter dem Einfluß der Kohlehydratgaben sinkt sofort die Stickstoffausscheidung von 7,57 g herab bis auf 3,53 g pro die. Gleichzeitig nahm der schon vorher angedeutete Ikterus an Intensität zu. Die dargereichten Kohlehydrate wurden nur an den drei ersten Tagen der Periode quantitativ behalten. Bei dem Versuch, die Mengen zu steigern (25. Tag), fing das Tier an zu erbrechen, und das ließ sich auch nicht ganz verhindern, als sogleich wieder auf die alte Ration zurückgegangen wurde. Von Tag zu Tag nahm das Erbrechen etwas zu, so daß schließlich die größte Menge der mit Schlundsonde gefütterten Kohlehydrate wieder erschien. Zum Teil gelang es nicht, das Erbrochene vom Urin zu trennen. Da der Stickstoffgehalt der Nahrung (0,02 g) gegenüber den im Harn erschienenen Mengen nicht nennenswert in Betracht kommt, konnte für die Stickstoffausscheidung ein erheblicher Fehler nicht entstehen, wenn dem Urin Erbrochenes beigemischt war; dagegen war es unmöglich, die Menge der resorbierten Kohlehydrate zu bestimmen. Immerhin ließ sich feststellen, daß mit zunehmendem Erbrechen die vorher niedrigen Stickstoffwerte von 2,53 g bis 5,75 g anstiegen.

Die nephritischen Veränderungen an den Nieren ermahnen zur Vorsicht in der Deutung der Stickstoffausscheidung für die letzten Lebenstage. Schwere Funktionsstörungen haben sie sicher nicht bedingt, denn die Wasserbilanz und vor allem die Gewichtskurve zeigen, daß die Wasserausscheidung sicher nicht gestört gewesen. Auch spricht der gleichmäßige Verlauf der Stickstoffkurve im Harn gegen schwere Störungen in der Ausscheidung dieses Stoffes.

Der Hund starb etwa 1 Stunde nach dem Ende des 31. Versuchstages; er hatte am letzten Tag eine große Muskelschwäche und schwankenden Gang gezeigt und sank nach einigen Schritten immer wieder zu Boden.

Sektion: Gewicht 12000 g. Starker Ikterus. Noch bedeutende Fettmengen im Unterhautzellgewebe und im Abdomen. Leber etwas verkleinert. Verfettung der inneren Organe makroskopisch nicht deutlich.

Mikroskopisch: In der Leber mäßig starke Fettinfiltration in den peripheren Teilen der Lobuli. Ikterus.

Nieren: Einige hyaline Zylinder in Tubuli contorti. Trübe Schwellung des Epithels der Tubuli contorti. Fettinfiltration der Epithelien der absteigenden Aste der Henleschen Schleifen.

Herz: Keine Verfettung. Etwas Fett in bindegewebigen Septen.

Zusammenfassend können wir über den Versuch sagen, daß es gelang, im Stadium einer weniger starken Phosphorvergiftung die Eiweißzersetzung durch Kohlehydratzufuhr (31 Kal. pro Kilogramm) um mindestens das gleiche Maß herabzusetzen, wie dies in dem phosphorfreien Vorversuch geschehen war, und daß es ferner möglich war, in dem Stadium einer starken Phosphorvergiftung, währenddessen die Eiweißzersetzung sehr hoch (um das $2^1/_2$ fache) anstieg, durch Kohlehydratzufuhr eine sehr starke Herabsetzung des Eiweißzerfalls zu erzielen und diesen auf Werte herabzudrücken, die nur wenig über den Zahlen lagen, die beim unvergifteten Tier mit den gleichen Mengen Kohlehydrat erzielt wurden. Um die Abnutzungsquote zu erreichen, waren die Kohlehydratmengen zu klein.

2. Versuchsreihe an Kaninchen 1.

Vergleiche Tabelle 2.

In den ersten vier Hungertagen verlor das Tier etwa 1 g Stickstoff pro die, in den vier Tagen mit Kohlehydratfütterung gehen die Zahlen bis 0,364 zurück. 1 mg Phosphor täglich treibt die Werte stark in die Höhe, bis 2,748 g pro die; auf Kohlehydratfütterung von annähernd gleicher Intensität wie vorher sinken die Werte sofort wieder stark ab bis auf 0,427 g Stickstoff pro die, einen Wert, der nur wenig höher liegt, wie in der gleich angelegten Periode ohne Phosphor, vor allem, wenn man bedenkt, daß in der Phosphorperiode etwas weniger Kohlehydrate aufgenommen worden waren.

Am Abend des 18. Tages Exitus.

Sektion: Geringes Fettpolster. Kein Ikterus. Kleiner pneumonischer Herd in der linken Lungenspitze. Hämorrhagien in den Weichteilen des Beckenausgangs (vom Auspressen der Blase?).

Mikroskopisch: Leber: Keine Verfettung. Es wurden leider keine Stücke in Alkohol für Glykogenfärbung eingelegt; doch zeigte sich in der in Formol gehärteten Leber nach etwas Glykogen.

Nieren: Epithelien der Tub. contorti zum Teil geschwollen. In Harnkanälchen einige hyaline Zylinder; keine Verfettung der Epithelien.

Herz: Keine Verfettung.

Lunge: Pneumonie in der linken Lungenspitze.

Die Veränderungen an den Nieren sind zu geringfügig und die Stickstoffkurve und Urinausscheidung zu gleichmäßig, als daß man annehmen könnte, daß hier eine irgendwie in Betracht kommende Funktionsstörung der Nieren vorliegt.

So zeigt dieser Versuch das gleiche Ergebnis wie die Reihe beim Hunde: es gelang, durch Kohlehydratzufuhr die Stickstoffausscheidung auch bei schwerer, zu starkem Protoplasmazerfall führender Phosphor-

vergiftung fast ebenso stark herabzusetzen wie ohne diese Vergiftung. In diesem Falle lagen die verfütterten Kohlehydratmengen, abgesehen vom 16. Versuchstag, erheblich über dem Bedarf des Tieres.

Damit steht wohl in kausalem Zusammenhang, daß diesmal keinerlei Organverfettung sich nachweisen ließ. Es stimmt das überein mit den Angaben von Neubauer[1]) und Hirz[2]) und steht in einem gewissen Gegensatz zu Rosenfelds[3]) Befund, der trotz gleichzeitiger Zufuhr von Kohlehydraten in der Phosphorvergiftung Fettleber fand. Der Widerspruch dieser Angaben ist wohl nur ein scheinbarer; das Maßgebende für die Frage, ob Verfettung eintritt oder nicht, ist nicht die Tatsache, ob Kohlehydrate gegeben werden, sondern wieviel Kohlehydrate aufgenommen wurden. Bei geringen, nicht das Nahrungsbedürfnis deckenden Mengen tritt sie ein, wofür auch unser erster Versuch spricht, bei großen Überschüssen fehlt sie.

3. Versuchsreihe an Kaninchen 2.

Vergleiche Tabelle 3.

Hier zeigt sich ein ähnliches Verhalten wie bei Kaninchen 1. Im Hunger ohne Phosphor treten Stickstoffwerte von 1,78 g und 1,5 g auf, die durch Kohlehydratfütterung auf 0,465 g pro die zurückgehen. Bei Phosphorgabe steigt die Eiweißzersetzung auf 1,827 g an. Bei Kohlehydratfütterung sehen wir auch hier in der Phosphorperiode ein starkes Sinken der Stickstoffwerte. Es wird zwar die Zahl des 7. bis 8. Tages (ohne Phosphor) nicht ganz erreicht, rechnet man aber die Gesamtstickstoffausscheidung in beiden Kohlehydratperioden zusammen, so erhält man in der phosphorfreien Periode 2,764 g, in der Phosphorperiode 2,746 g, also ungefähr den gleichen Wert.

Es wurde dann noch eine Periode mit forcierter Kohlehydratfütterung mittels Schlundsunde angeschlossen, um zu sehen, ob sich die Stickstoffwerte im Urin noch weiter herabdrücken lassen, jedoch bekam das Tier infolge der Schlundsondefütterung Pneumonie und Pleuritis und starke Durchfälle. Die N-Ausfuhr betrug am 17. bis 18. Versuchstage nur 0,7 g, lag also niedriger wie in der Parallelperiode ohne Phosphor.

Das Tier starb eine Stunde vor Ende des 20. Versuchstages; der letzte Urin konnte nicht vollständig gesammelt werden.

---

1) a. a. O. 2) a. a. O. 3) a. a. O.

Sektion: Kein deutlicher Ikterus. Nur Spuren von Fett im Unterhautzellgewebe.

Bronchopneum. Herde im linken Lungenunterlappen, fibrinös-exsudat. Pleuritis links. Geringes trübseröses Pleuraexsudat rechts.

Mikroskopisch: Leber: Keine Verfettung. Noch etwas Glykogen in den in Formol gehärteten Stücken.

Nieren: Einige hyaline Zylinder in den Harnkanälchen; keine Verfettung der Epithelien. Etwas trübe Schwellung der Tubuli cont. Veränderungen sehr gering.

Herz: Keine Verfettung. Etwas Fett in den bindegewebigen Septen.

So zeigt dieser Versuch das gleiche Ergebnis wie der bei Kaninchen 1.

Wichtig ist, daß es hier durch starke Kohlehydratzufuhr gelang den Stickstoffverlust noch tiefer herabzudrücken, wie in der Periode ohne Phosphorvergiftung; allerdings läßt sich die Möglichkeit einer Nierenschädigung und dadurch bedingte Stickstoffretention nicht ausschließen.

4. Versuchsreihe an Kaninchen 3.

Vergleiche Tabelle 4.

Auch dieser Versuch bietet das gleiche Bild wie die früheren: die starke Steigerung des Eiweißzerfalls durch Phosphor und die weitgehende Verhinderung der Protoplasmaeinschmelzung durch große Kohlehydratdosen.

In der phosphorfreien Kohlehydratperiode eine Gesamtausscheidung von 2,721 g Stickstoff, in den vier ersten Tagen der Phosphorkohlehydratperiode eine solche von 3,020 g. Es ist dabei zu berücksichtigen, daß das Tier in den drei ersten Tagen der Phosphorkohlehydratperiode sehr viel weniger Kohlehydrat zu sich nahm, als in der phosphorfreien Periode, weshalb auch am 4. Tage zur Schlundsondenfütterung gegriffen wurde. Am 17. und 18. Versuchstage gelang es so, die N-Ausscheidung im Urin auf 0,563 g herabzudrücken.

Am 19. Versuchstag Exitus.

Sektion: Ganz leichter Ikterus. Nur Spuren von Fett.

Pneumonischer Herd in der linken Lunge.

Mikroskopisch: Leber: keine Verfettung.

Nieren: Reichlich Zylinder in den Harnkanälchen, auch Erythrocyten. Epithelien der Tub. cont. geschwollen; keine Verfettung.

Herz: Keine Verfettung.

Linke Lunge: Stellenweise pneumonische Infiltration.

Auch hier wurde eine forcierte Kohlehydratfütterung durchgeführt. Da die Sektion jedoch diesmal recht erhebliche Verände-

rungen an den Nieren zeigte, und das Tier am 19. Tage starb, so möchten wir das starke Absinken der Stickstoffausscheidung am 17. und 18. Tage nicht nur als Folge der Kohlehydratüberernährung betrachten.

Die Frage, ob es gelang, durch Kohlehydrate den Eiweißumsatz bei Phosphorvergiftung so stark herabzudrücken wie beim gesunden Tier, muß also in diesem Versuch offen bleiben.

5. Versuchsreihe an Kaninchen 8.

Vergleiche Tabelle 5.

Bei diesem Tier sollte zur Entscheidung der Frage, ob überhaupt eine Steigerung des Eiweißzerfalls bei Phosphorvergiftung besteht, versucht werden, wenigstens an einem Tage durch forcierte Kohlehydratfütterung (120 Kal. pro Kilogramm Tier) das Stickstoffminimum in der phosphorfreien und in der Phosphorperiode zu erreichen.

In der phosphorfreien Hungerperiode betrug die tägliche Stickstoffausscheidung 1,718 g, in der Hungerperiode 2,437 g durchschnittich. Bei spontaner Kohlehydrataufnahme scheidet das Tier ohne Phosphor 2,318 g, mit Phosphor 2,653 g Stickstoff in 48 Stunden aus, wobei zu bedenken ist, daß es in der Phosphorperiode bedeutend weniger Kohlehydrat fraß. Am Tage der forcierten Kohlehydratfütterung finden wir ohne Phosphor 0,680 g, während der Phosphorvergiftung 0,749 g, also einen etwas höheren Wert bei der Phosphorvergiftung.

Am 19. Tage geht die Stickstoffausscheidung noch etwas weiter, bis 0,318 g, herab, aber die Urinmenge ist sehr gering geworden, es kam zu starkem Durchfall, und im Harn fanden sich am 20. Versuchstage Eiweiß und Zylinder. Auch hier läßt sich also nicht mit Sicherheit entscheiden, ob und welche Rolle eine Stickstoffretention bei dem niedrigen Wert des 18. Tages spielt.

Das Tier war jedenfalls aber nur vorübergehend geschädigt, denn nach Aussetzen des Phosphors erholte es sich bei gewöhnlicher Kost wieder.

6. Versuch an Kaninchen 7.

Um zu prüfen, ob Phosphor an sich in den angewandten Dosen Nephritis verursache, erhielt das Kaninchen 10 Tage lang bei gewöhnlicher Ernährung täglich 1 mg Phosphor subkutan. Es zeigten sich während dieser 10 Tage, an denen der Urin täglich untersucht wurde, nie Spuren von Eiweiß oder Zylinder. Nach dieser 10tägigen Phosphorperiode erholte es sich wieder.

7. Versuch an Kaninchen 11.

Vergleiche Tabelle 6.

Da leider die Organe der meisten Tiere in Formol eingelegt waren, und infolgedessen der Glykogennachweis schwer zu führen war, wurde noch ein weiteres Kaninchen mit Phosphor vergiftet, nach reichlicher Kohlehydratfütterung getötet und die Organe auf Glykogen untersucht.

Tabelle 6.

Kaninchen 11.

Anfangsgewicht 3600 g. Reichliches Fettpolster.

Versuchstag	Datum Januar	Periode	Albumen	Sediment	Saccharum
1.	12.—13.	0,001 g P. subk.; Hunger	0	keine pathologischen Formelemente	Trommer neg.
2.	13.—14.	0,001 » » » »	»		»
3.	14.—15.	0,001 » » » »	»		»
4.	15.—16.	0,001 » » » »	»		»
5.	16.—17.	0,001 » » » 65 g Stärkebr.	»		»
6.	17.—18.	0,001 » » » 30 » »	»		»

Am Ende des 6. Versuchstages wurde das Tier getötet und Leber, Herz, Muskel, Nieren sofort in Alkohol absol. gebracht.

Das Tier wog bei Beginn des Versuches 3600 g und hatte ein reichliches Fettpolster. Während des Versuches wurde der Urin täglich auf Eiweiß, Sediment und Zucker (Trommersche Probe) untersucht. Es zeigten sich nie Eiweiß und pathologische Formbestandteile; die Trommersche Probe fiel stets negativ aus. Am Ende des 6. Versuchstages wurde das Tier getötet.

Bei der Sektion kein pathologischer Befund. Reichliches Fettpolster. Makroskopisch keine Verfettung der Leber und anderer Organe.

Mikroskopisch: Leber ohne Besonderheiten; keine Verfettung.

Niere: Ohne nephritische Veränderung; keine Verfettung.

Herz: Keine Verfettung.

Glykogenpräparate: In Leberzellen und Herzmuskelfasern mäßig viel Glykogen, in der Leber ziemlich gleichmäßig in den Lobuli verteilt. In einem Muskelstück aus dem Oberschenkel kein Glykogen.

Ergebnisse.

Überblickt man die Resultate der mitgeteilten Versuche, so ergeben sich folgende Tatsachen mit voller Sicherheit und Eindeutigkeit aus der Übereinstimmung der Reihen:

1. Orale und subkutane Darreichung von Phosphor führt bei genügend großen Dosen im Hunger stets zu einer z. T. außerordentlich starken Erhöhung des Eiweißumsatzes.

2. Diese Steigerung kann durch große Kohlehydratgaben nahezu vollständig aufgehoben werden.

3. Die mit Phosphor vergifteten Tiere, die mit großen Kohlehydratmengen gefüttert wurden, zeigen keine Organverfettung, bei Darreichung kleinerer Mengen kann sie vorhanden sein.

4. In den Organen von reichlich mit Kohlehydraten ernährten Phosphortieren läßt sich reichlich Glykogen nachweisen.

Die Versuche vermögen in mehreren Punkten die großen Widersprüche in der Literatur der Phosphorvergiftung aufzuklären, vor allem gilt das für den Einfluß des Phosphors auf den Eiweißumsatz und die Frage der Organverfettung; je geringer die Kohlehydratmengen, um so größer die Steigerung des Protoplasmazerfalls und die Stärke der Organverfettuug.

Die Tatsache, daß es gelingt, durch reichliche Kohlehydratmengen die Erhöhung des Eiweißzerfalls ganz oder nahezu ganz aufzuheben, zwingt zu der Annahme, daß es sich bei der großen Protoplasmaeinschmelzung bei Phosphorvergiftung ganz vorwiegend nicht um eine primäre toxische Schädigung der Zelle durch das Gift handelt, sondern daß sie im wesentlichen nur eine Folge von Kohlehydratmangel ist. So führen die geschilderten Versuche auf einem ganz anderen Wege zu der gleichen Anschauung, wie sie sich aus den Versuchen von Ray, Dermott, und Lusc[1]) ergibt und wie sie vor allem von Frank-Isaak[2]) klar formuliert worden ist.

Die Tatsache, daß wir in Übereinstimmung mit Hirz feststellen konnten, daß von außen in den Organismus aufgenommene Kohlehydratmengen in anscheinend der gleichen Weise vom Phosphortier verwertet werden, wie vom gesunden, spricht sehr zugunsten der Annahme, daß die Kohlehydratverbrennung nicht geschädigt ist; trotzdem wäre denkbar, daß, wie Frank-Isaak es annehmen, bei der Phosphorvergiftung in einem späteren Stadium eine Schädigung

1) a. a. O. 2) a. a. O.

des intermediären Kohlehydratstoffwechsels vorliegt, das heißt vor allem die Bildung von Kohlehydraten aus anderen Substanzen gestört ist.

Nicht mit Sicherheit entscheiden können unsere Versuche die Frage, ob die starke Steigerung des Eiweißumsatzes restlos durch den Kohlehydratmangel des phosphorvergifteten Tieres erklärt werden kann, und ob nicht noch ein anderes toxisches Moment in Betracht kommt. Die Versuche, in denen wir das Eiweißminimum ohne und mit Phosphorvergiftung verglichen, zeigen meist ganz kleine Differenzen (0,15 g) zu ungunsten der Phosphorvergiftung. In einzelnen Fällen lagen die Zahlen auch umgekehrt niedriger, aber meist bestanden dann bei den Tieren eine etwas verschlechterte Diurese und nephritische Erscheinungen, oder die Werte waren präagonal, so daß schwer zu entscheiden ist, wieviel auf Konto dieser Zustände zu setzen ist.

Auf jeden Fall sind die Differenzen außerordentlich gering, so daß es möglich und bis zu einem gewissen Grade wahrscheinlich ist, daß der Eiweißzerfall bei Phosphorvergiftung sich durch Kohlehydrate auch quantitativ genau so beeinflussen läßt wie bei normalen Tieren. Die Entscheidung hierüber müssen aber noch neue Versuche bringen. Das eine läßt sich heute schon mit Sicherheit sagen, daß, wenn überhaupt außer dem Kohlehydratmangel noch ein besonderer Faktor den Eiweißhaushalt bei der Phosphorvergiftung schädigt, er quantitativ gegenüber dem Fehlen leicht oxydabler stickstoffreier Substanz kaum in Betracht kommt.

Wenn wir nun am Schlusse zum Ausgangspunkt dieser Arbeit, der Analogie der Phosphorvergiftung mit dem Fieber, zurückkehren, so zeigt sich, daß die Beziehungen zwischen Eiweißumsatz und Kohlehydrathaushalt in beiden Fällen weitgehendste Ähnlichkeit haben. Hier wie dort ist die Hauptsache der oft außerordentlich starken Eiweißeinschmelzung der Kohlehydratmangel. Die Analogie bezieht sich mit großer Wahrscheinlichkeit auch darauf, daß die Ursachen des Kohlehydratmangels bei beiden Prozessen z. T. die gleichen sind, nämlich in einem starken Glykogenschwund bestehen. Für das Fieber ist das mit Sicherheit bewiesen und für die Phosphorvergiftung durch die Untersuchungen von Salkowski, Luchsinger, Rosenbaum, Kaufholz, Athanasiu, Welsch, Mohr[1]) sehr wahrscheinlich gemacht. Allerdings scheint nach den Arbeiten von Frank-Isaak für die Phosphorvergiftung auch noch eine Schädigung der intermediären Kohlehydratsynthese hinzuzukommen.

1) Genauere Literaturangaben bei Loewi u. Hirz, a. a. O.

Tabelle 1.

Hund 1. Anfangsgewicht 17650 g. Mittelstarkes Fettpolster.

Versuchstag	Datum Mai bis Juni	Gewicht g	Periode	Wasserzufuhr ccm	Urinmenge ccm	g N im Urin	Kot-Trockengewicht g	g N im Kot	Bemerkungen
1.	19.—20.	17650	Hunger	250	365	4,122			—
2.	20.—21.	16950	»	250	330	3,835	?	?	l. Kot verloren
3.	21.—22.	16700	»	250	260	3,879			—
4.	22.—23.	16450	»	250	314	4,791			—
5.	23.—24.	16380	75 g Rohrzucker + 50 g Stärke	250	225	3,563			—
6.	24.—25.	16335	75 » » + 50 » »	250	260	3,178			—
7.	25.—26.	16125	75 » » + 50 » »	250	275	3,087			—
8.	26.—27.	16000	200 ccm kondensierte Milch[1])	700	675	4,081			—
9.	27.—28.	16000	200 » » »	700	680	4,008			—
10.	28.—29.	16000	200 » » »	700	700	3,871			—
11.	29.—30.	—	0,003 P. per os. Hunger	250	300	2,761	34	1,343	—
12.	30.—31.	15850	Hunger	250	220	3,804			—
13.	31.—1.	15600	0,003 P. per os. Hunger	250	280	3,564			—
14.	1.—2.	15425	75 g Rohrzucker + 50 g Stärke	250	250	2,901			—
15.	2.—3.	15325	75 » » + 50 » » 0,003 P.	250	320	2,826			—
16.	3.—4.	15525	75 » » + 50 » »	250	235	2,981			—

Fortsetzung von Tabelle 1.

Versuchstag	Datum Mai bis Juni	Gewicht g	Periode	Wasserzufuhr ccm	Urinmenge ccm	g N im Urin	Kot-Trockengewicht g	g N im Kot	Bemerkungen
17.	4.—5.	15400	0,003 g P. per os. Hunger	250	255	2,896			—
18.	5.—6.	15150	0,003 » » » » »	250	280	5,080			—
19.	6.—7.	14950	0,003 » » » » »	250	435	5,909			Erbrechen
20.	7.—8.	14550	0,003 » » » » »	250	400	6,405			»
21.	8.—9.	14250	0,003 » » » » »	250	420	7,567			»
22.	9.—10.	13925	0,003 g P. subk.: 75 g Rohrzucker + 50 g Stärke	250	180	5,523			Ikterus
23.	10.—11.	14025	0,003 » » » : 75 » » + 50 » »	250	165	4,148			—
24.	11.—12.	14025	0,003 » » » : 75 » » + 50 » »	250	185	4,043	36	1,446	—
25.	12.—13.	14025	0,003 » » » : 150 » » + 100 » » 2)	500 2)	400	3,660			Erbrechen st. Ikt.
26.	13.—14.	14075	0,003 » » » : 75 » » + 50 » » 2)	250 2)	365 4)	3,528			Erbrechen
27.	14.—15.	14000	0,003 » » » : 75 » » + 50 » » 3)	250 3)	550 4)	3,902			»
28.	15.—16.	13850	0,003 » » » : 75 » » + 50 » » 3)	250 3)	260 4)	4,666			»
29.	16.—17.	13600	0,003 » » » : 75 » » + 50 » » 3)	250 3)	400 4)	5,754			»
30.	17.—18.	12950	0,003 g P. subkutan	250 3)	505 4)	5,964			»
31.	18.—19.	12600	0,003 » » »	200 3)	390 4)	4,725			»

1) Mit 2,86 g N.
2) Zum Teil erbrochen.
3) Zum größten Teil erbrochen.
4) Urinmenge mit einem Teil des Erbrochenen.

Tabelle 2. (Kaninchen 1.)

Versuchstag	Datum Juni bis Juli	Gewicht g	Periode	Wasserzufuhr ccm	Urinmenge ccm	g N im Urin	Kot-Trockengewicht g	g N im Kot	Bemerkungen
1. u. 2.	24.—26.	2707	Hunger	340	190	1,898			—
3. u. 4.	26.—28.	2525	»	85	185	2,202			—
5. u. 6.	28.—30.	2180	60 g Stärkebrot	250	250	1,384	13	0,354	—
			60 g »	230					—
7. u. 8.	30.—2.	2260	60 g »	240	225	0,728			—
			43 g »	150					—
9. u. 10.	2.—4.	2215	0,001 g P. subkutan	25	115	1,229			—
			»	65					—
11. u. 12.	4.—6.	2035	»	80	290	5,496	?	0,629	—
			»	110					—
13. u. 14.	6.—8.	1755	0,001 g P. subkutan; 60 g Stärkebrot	250	200	2,436			—
			0,001 g » » 60 g »	225					—
15. u. 16.	8.—10.	1950	0,001 g » » 51 g »	225	215[1]	0,854	15	0,363	
			0,001 g » » 29 g »	70					
17. u. 18.	10.—12.	1855	0,001 g P. subk.; 35 g Rohrzucker + 35 g Stärke	120	—	—			Schlundsondenfütterung
			0,001 g » » 40 g » + 40 g	80					

Das Tier starb am Abend des 11. Juli (18. Versuchstag).

1) Ein kleiner Teil des Spülwassers verloren.

Tabelle 3.

Kaninchen 2.

Versuchstag	Datum Juli bis August	Gewicht g	Periode	Wasserzufuhr ccm	Urinmenge ccm	g N im Urin	Kot-Trockengewicht g	g N im Kot	Bemerkungen
1. u. 2.	12.—14.	3350	Hunger	460	640	3,572		0,018	—
3. u. 4.	14.—16.	2990	»	460	340	3,003			—
5. u. 6.	16.—18.	2825	70 g Stärkebrot	250	200	1,833		0	—
			70 » »	250					—
7. u. 8.	18.—20.	3050	64 » »	250	475	0,931			—
			70 » »	250					—
9. u. 10.	20.—22.	2980	0,001 g P. subkutan	120	250	1,170		0,002	—
			0,001 » » »	220					—
11. u. 12.	22.—24.	2940	0,001 » » »	200	650	3,655			—
			0,001 » » »	180					—
13. u. 14.	24.—26.	2610	0,001 g P. subk.; 58 g Stärkebrot	250	190	1,632		0,017	—
			0,001 » » » 35 » »	150					—
15. u. 16.	26.—28.	2740	0,001 » » » 40 » »	250	320	1,114			—
			0,001 » » » 25 » »	150					—
17. u. 18.	28.—30.	2770	0,001 » » » 40 » Rohrzucker + 40 g Stärke	85	165	0,700	47	2,007	Fütterung m. Schl.-Sonde st. Durchfall
			0,001 » » » 40 » » + 40 » »	80					
19. u. 20.	30.—1.	2760	0,001 » » » 20 » » + 20 » »	40	—	—			
			0,001 » » » Hunger	—	—	—			—

Das Tier starb 1 Stunde vor dem Ende des 20. Versuchstages.

Tabelle 4.

Kaninchen 3.

Versuchstag	Datum Juli bis August	Gewicht g	Periode	Wasserzufuhr ccm	Urinmenge ccm	g N im Urin	Kot-Trockengewicht g	g N im Kot	Bemerkungen
1. u. 2.	13.–15.	3240	Hunger	350	440	3,627		0,149	—
3. u. 4.	15.—17.	2900	»	325	295	3,240			—
5. u. 6.	17.–19.	2750	52 g Stärkebrot	250	500	1,856		0	—
			53 g »	250					—
7. u. 8.	19.—21.	2675	63 g »	250	360	0,865			—
			61 g »	250					—
9. u. 10.	21.—23.	2760	0,001 g P. subkutan	250	590	1,588		0	—
			0,001 g » »	250					—
11. u. 12.	23.—25.		0,001 g » »	250	590	3,450			—
			0,001 g » »	250					—
13. u. 14.	25.—27.	2310	0,001 g P. subk.; 42 g Stärkebrot	250	300	1,785		0,027	—
			0,001 g » » 20 g »	250					—
15. u. 16.	27.—29.		0,001 g » » 40 g »	250	405	1,235			—
			0,001 g » » 40 g Rohrzucker + 40 g Stärke	170					Schl.-Sonde
17. u. 18.	29.—31.	2400	0,001 g » » 40 g » + 40 g »	80	200	0,563	45	1,165	
			0,001 g » » 20 g » + 20 g »	110					Durchfall am
19.	31.—1.	2170	0,001 g » » Hunger						am 18. Tage

Am 19. Versuchstage Exitus.

Tabelle 5.

Kaninchen 8.

Versuchstag	Datum August bis Septbr.	Gewicht g	Periode	Wasserzufuhr ccm	Urinmenge ccm	g N im Urin	Kot-Trockengewicht g	g N im Kot	Bemerkungen
1.—3.	25.—28.	3720	Hunger	160	400	5,155		0	—
			»	100					—
			»	60					—
4. u. 5.	28.—30.	3400	80 g Stärkebrot	250	215	2,318		0,066	—
			75 » »	200					—
6.	30.—31.	3590	50 g Rohrzucker + 54 g Stärke	190	260	0,680			Schlund-Sonde
7.	31.—1.		Hunger	—	—	—			—
8.—11.	1.—5.		Brot, rote Rüben	—	—	—			—
12.—14.	5.—8.	3360	0,001 g P. subkutan	30	430	7,350		0,023	—
			0,001 » » »	40					—
			0,001 » » »	35					—
15.	8.—9.	2900	0,001 » » »	40	90	2,397			—
16. u. 17.	9.—11.	2810	0,001 g P. subkutan: 58 g Stärkebrot	250	100	2,653	43	1,639	—
			0,001 » » » : 40 » »	190					—
18.	11.—12.	3050	0,001 g P. subk.; 43 g Rohrzucker + 44 g Stärkebrot	80	200	0,749			Schlund-Sonde
19.	12.—13.	2920	0,001 » » » ; 43 » » + 44 » »	80	30	0,318			Durchfall
20.	13.—14.	2940	0,001 » » » ; Hunger	—	—	—			—
21.	14.—15.		0,001 » » » ; »	—	—	—			—

Nach dem 21. Tag Phosphorvergiftung ausgesetzt, gewöhnliche Nahrung gegeben. Das Tier erholte sich wieder.

XVIII.

Aus dem pharmakologischen Institut in Wien.

Zur Frage der aus dem Verdauungstrakt darstellbaren diuretisch wirkenden Substanz.

Von

Masakadzu Hashimoto (Osaka).

(Mit 5 Kurven.)

Ginsberg[1]) hat an Hunden mit permanenter Blasenfistel zuerst gefunden, daß bei der Verabreichung verschiedener Wassermengen per os die resultierende Steigerung der Harnabsonderung ungefähr proportional der aufgenommenen Wassermenge ist, während bei subkutaner Injektion von gleichen oder größeren Wassermengen keine Harnvermehrung stattfindet. Schon früher hatte Frey[2]) in akuten Versuchen an Kaninchen gezeigt, daß das per os gegebene Wasser immer eine deutliche Diurese bewirkt, während die Urinmenge bei der intravenösen Injektion der gleichen Mengen Wasser unverändert geblieben, ja sogar durch den Gefäßkrampf der Nierengefäße stark vermindert war. Kurze Zeit später hat Cow[3]) die Versuche Ginsbergs wiederholt, und seine Ergebnisse stimmten mit denjenigen Ginsbergs überein. Cow hat weiter gefunden, daß Wasser, mit einem Zusatz von etwas Magen-Darmextrakt subkutan injiziert, eine deutliche Diurese hervorrief, die mit der bei der Darreichung des Wassers per os beobachteten vergleichbar ist, während eine gleiche Menge Wassers allein bei subkutaner Injektion keine meßbare Harnvermehrung verursacht. Diese diuretische Wirkung des Magen-Darmextraktes erfolgt nach Cow unabhängig von den in diesem Extrakte enthaltenen Salzen und Extraktivstoffen, soll vielmehr durch einen hitzeunbeständigen Körper fermentartiger Natur hervorgerufen werden. Dagegen kam A. Gizelt[4]),

---

1) Ginsberg, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 69.
2) Frey, Pflügers Arch. Bd. 120, S. 93—165; Bd. 112, S. 117.
3) Cow, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 69, S. 397.
4) A. Gizelt, Pflügers Arch. Bd. 123, S. 40.

ein Schüler Popielskis, zu dem Schlusse, daß die diuretische Wirkung des Darmextraktes bei intravenöser Injektion nicht spezifisch, sondern, wie bei Pepton Witte, auf die Mineralbestandteile des Extraktes zurückzuführen sei, da er bei seinen an Hunden durchgeführten Versuchen schon mit den Salzen allein eine ebenso starke Diurese hervorrufen konnte, wie mit dem ganzen Quantum des Darmextraktes, aus dem diese Salze hergestellt wurden.

Auf Anregung des Hofrates Prof. Dr. H. Meyer unternahm ich es daher, zur Klärung der einschlägigen Fragen folgende Versuche anzustellen.

Versuchsmethode.

Ich bediente mich derselben Methode der permanenten Blasenfistel, wie Ginsberg und Cow, weil diese Methode für Diureseversuche besonders vorteilhaft ist, da die Ergebnisse nicht durch Anästhetika oder Narkotika gestört werden, keine strenge Gefangenschaft der Versuchstiere erforderlich ist und kein Shock durch operative Maßnahmen die Resultate beeinträchtigt; wenn die Blase voll ist, können die Tiere per urethram urinieren.

Während der Dauer der Experimente wurden die Tiere stets zu bestimmter Zeit (7 Uhr abends) mit einer bestimmten Menge der feuchten, ungekochten Kaldaunen gefüttert (100 g pro Kilogramm des Körpergewichts). Sonst wurde keine andere Nahrung und kein Wasser verabreicht. Die Körpergewichte der Versuchstiere hatten in der Mehrzahl einige Tage nach der Operation mehr oder weniger abgenommen, waren aber doch schon nach einer Woche zur Norm hergestellt; mit der Kaldaunendiät kann man die Tiere in fast konstantem Körpergewicht erhalten. Die Tiere waren zur Zeit der Versuche nicht durch den Maulkorb belästigt und wurden an lange Ketten angelegt, so daß sie freien Spielraum hatten, sich zu bewegen.

Die weitere Technik dieser Versuche war folgende:

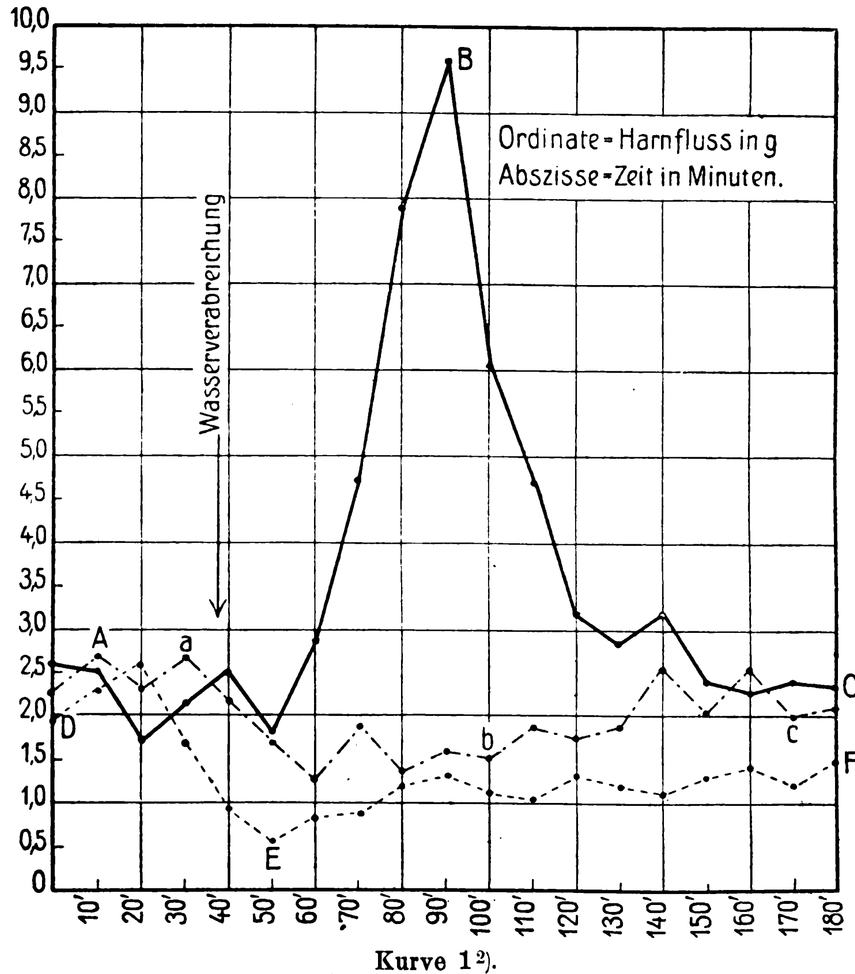
Zuerst läßt man den Urin völlig herausfließen und spritzt 2—4 ccm steriles Wasser oder 1 %ige Borsäurelösung durch die Kanüle in die Blase ein; dann wird dieses eingespritzte Wasser sofort in einen kleinen Meßzylinder abgezogen und genau gemessen, damit man sich überzeugen kann, ob die Blasenkanüle gut angelegt ist, den Urin aus der Blase vollständig herausfließen zu lassen. Alle 10 Minuten wurde der Harn durch die Kanüle abgezogen und in einem austarierten Glase gewogen.

Vor der Verabreichung des Wassers bzw. Magen-Darmextraktes wurden immer drei bis vier Kontrollgewichtsbestimmungen gemacht. Tatsächlich fand ich, daß sich die Hunde sehr bald an die regelmäßige Entleerung der Blase gewöhnten und nur ausnahmsweise spontan während der Versuchszeit urinierten.

Versuche.

Zuerst habe ich bei drei 6—7,5 kg schweren Hunden den durchschnittlichen Urinabfluß in zehn Minuten unter normalen Bedingungen bestimmt. Es zeigte sich eine Schwankung des Abflusses

von 1,23—2,57 ccm, trotzdem die Bedingungen in jeder Hinsicht die gleichen waren. Selbst bei ein und demselben Hunde schwankt die innerhalb zehn Minuten ausgeschiedene Harnmenge um 0,5 ccm; aber im großen und ganzen blieb sie bei konstanter Diät (100 g Kaldaunen pro Kilogramm) konstant, wie auch schon Fursenko[1]) zeigte. Es war zunächst nötig, festzustellen, welches die kleinste Quantität Wasser war, von der man erwarten durfte, daß sie eine meß-



Kurve 1[2]).

bare Steigerung der Harnsekretion ergebe. Dazu habe ich wiederholt Versuche gemacht und kam zu dem Schluß, daß 10 ccm Wasser

1) Fursenko, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1910, S. 113.

2) A B C = Harnsekretion bei Verabreichung von 10 ccm pro Kilogramm Tier Leitungswasser per os, a b c = Harnsekretion bei subkutaner Injektion des Leitungswassers, D E F = Harnsekretion bei intravenöser Injektion des Leitungswassers.

pro Kilogramm per os die optimale Quantität ist, der immer eine schon deutlich abschätzbare Vermehrung der Diurese folgt. Zwecks besserer Übersicht habe ich in Figur 1 den Urinabfluß in je zehn Minuten durch Kurven illustriert. Bei diesen vier Fällen trat eine wahrnehmbare Urinzunahme schon nach einer halben Stunde ein und erreichte ihr Maximum 50—60 Minuten nach der Verabreichung des Wassers per os. In diesen vier Fällen verabreichte ich sowohl lauwarmes als auch kaltes Leitungswasser, um einen etwaigen Einfluß der Temperatur auf die Diurese beobachten zu können, doch ergab sich weder im zeitlichen Verhältnis noch in der Stärke der Diurese ein Unterschied. Sodann wurde den Tieren eine entsprechend gleiche Menge Leitungswasser subkutan injiziert, worauf sich keine Harnvermehrung zeigte. Ebenso war bei der intravenösen Injektion eine Steigerung der Urinsekretion ausgeblieben, wie Figur 1 zeigt. Statt des Leitungswassers injizierte ich eine verdünnte Kochsalzlösung (0,9%), bald subkutan, bald intravenös, und in allen Fällen war deutlich erhöhte Diurese zu konstatieren, die mit der Steigerung der Harnsekretion nach der Verabreichung des Leitungswassers per os vergleichbar war. Schon mit 0,5%iger Kochsalzlösung wurde ebenso deutlich eine Steigerung des Harnabflusses erzielt. Endlich wurden Versuche angestellt, eine erhöhte Diurese durch verschiedene Zufuhr des destillierten Wassers hervorzurufen. Doch zeigte sich bei allen Zufuhrweisen gar keine Steigerung der Harnabsonderung, worüber später eingehende Untersuchungen angestellt wurden.

Es ergab sich demnach, daß, während bestimmte Quantitäten Wassers per os (10 ccm Wasser pro Kilogramm) schon nach 50—60 Minuten eine Steigerung der Harnabsonderung von 1,5—2,6 ccm per zehn Minuten auf 8—12 ccm hervorriefen, die subkutane und intravenöse Injektion von Wasser keine solche Wirkung aufwies. (Siehe die der Arbeit als Anhang angefügten Protokolle der Versuchsreihe I, II und III.)

Von wesentlicher Wichtigkeit ist die Frage, ob es sich bei der sogenannten Wasserdiurese um reine Wasserdiurese handelt oder nicht. Bereits Frey[1]) hatte beobachtet, daß der Gefrierpunkt des Harnes bei der Wasserdiurese stets über dem des Blutes stehe, und schloß daraus mit großer Wahrscheinlichkeit, daß es sich bei der Wasserdiurese nicht um eine reine Wasserdiurese handelt, sondern um eine kombinierte Form von Salz- und Wasserdiurese. Was für ein Unterschied fällt uns nun auf bei der verschiedenen Dar-

1) Frey, Pflügers Arch. Bd. 120, S. 93—165; Bd. 112, S. 117.

reichungsweise des Wassers? Wie sich von selbst versteht, wurde das per os gegebene Wasser im Darm resorbiert und durch das Pfortadersystem dem allgemeinen Kreislauf zugeführt. Dagegen wurde das intravenös oder subkutan injizierte Wasser, ganz unabhängig von dem Pfortadersystem, direkt in die Blutbahn gebracht. Es scheint denkbar, daß der Verdauungstraktus bzw. die Leber in irgendeinem Zusammenhang mit der Wasserdiurese stehen könnten. Es könnte ferner noch die Möglichkeit in Betracht kommen, daß das per os gegebene Wasser nicht als solches resorbiert wird, sondern mit dem Magen-Darminhalt, eventuell den Sekreten des Magen-Darmtraktes gemischt, langsam resorbiert wird, während bei intravenöser oder subkutaner Injektion das Blut der betreffenden Tiere rasch mit dem Wasser angereichert würde; durch die relativ rasch eintretende Hydrämie könnte dann entweder eine hochgradige Quellung der Nierenepithelien oder Verengerung bzw. Krampf der Nierengefäße bei der intravenösen und subkutanen Injektion des Wassers stattfinden, so daß die Wasserdiurese unterdrückt würde. Um unser Problem zu analysieren, stellten wir uns folgende zwei Fragen:

1. Beruht die Wasserdiurese nach der Verabreichung per os auf der Wirkung irgendeiner spezifischen, harntreibenden Substanz, eventuell eines Fermentes oder Hormons, die in dem Verdauungstraktus bzw. der Leber enthalten wären, im Sinne von Cow, oder führen andere nicht spezifische, aber an und für sich diuretisch wirkende Substanzen, die während der Resorption im Darm oder in der Leber vom Blut des Pfortadersystems mitgerissen würden, die Diurese herbei?

2. Wie reagiert die Niere auf die Blutverdünnung?

I. Über die Wirkung verschiedener Organextrakte auf die Niere.

Hunden wurde unmittelbar nach dem Tode durch Verbluten der ganze Verdauungstraktus und die Leber herausgenommen. Der Verdauungstraktus wurde mit der Schere der Länge nach aufgeschnitten, mit Leitungswasser sorgfältig gewaschen, alles Fett und Bindegewebe abpräpariert und sodann in drei Teile, d. h. Magen-Duodenum, Dünndarm und Dickdarm, zerteilt; diese Organe wurden ganz fein geschnitten und dann mit der Fleischhackmaschine fein zerhackt. Jede dieser breiigen Massen wurde gewogen, mit reinem Reibsand im Mörser ganz fein zerrieben und hierauf extrahiert. Als Extraktionsflüssigkeit dienten verschiedene Lösungen, namentlich destilliertes Wasser, 0,9%ige Kochsalzlösung und schwachsaure Lösungen, wie 0,4%ige Salzsäurelösung. Diese Extraktionslösungen wurden immer

in bestimmtem Gewichtsverhältnis zu dem des Organbreies (1:1) zugesetzt und gut umgerührt. Diese Extrakte wurden koliert und wiederholt (meistens zweimal) durch hartes Filterpapier mittels Saugpumpe filtriert; sie waren bald mehr, bald weniger getrübt. Vor der Injektion wurden sie immer mit Natriumkarbonat, eventuell Salzsäure neutralisiert und zur Injektion mit der gleichen Menge von destilliertem Wasser verdünnt. In allen diesen Extrakten habe ich den Gehalt von Stickstoff und die Asche bestimmt. Wie aus Tabelle 1 zu ersehen ist, schwankt der Gehalt von Stickstoff und Asche bzw. Salzen je nach der Darstellungsmethode.

Tabelle 1.

Gehalt von Stickstoff und Asche in verschiedenen Extrakten.

		Magen-Duodenumextrakt 100 ccm	Dünndarmextrakt 100 ccm	Dickdarmextrakt 100 ccm	Leberextrakt 100 ccm
Stickstoffgehalt in g	A	0,2100	0,2401	0,1848	0,2555
	B	0,1932	0,2695	0,1743	0,2346
	C	0,2469	0,2391	0,1462	0,2779
Aschengehalt in g	A	0,1924	0,2568	0,1504	0,3205
	B	0,5813	0,7953	0,6595	0,8742
	C	1,0309	1,1521	1,0193	1,5917

A = mit destilliertem Wasser dargestellte Extrakte
B = mit 0,4%iger Salzsäurelösung dargestellte Extrakte
C = mit 0,9%iger Kochsalzlösung dargestellte Extrakte.

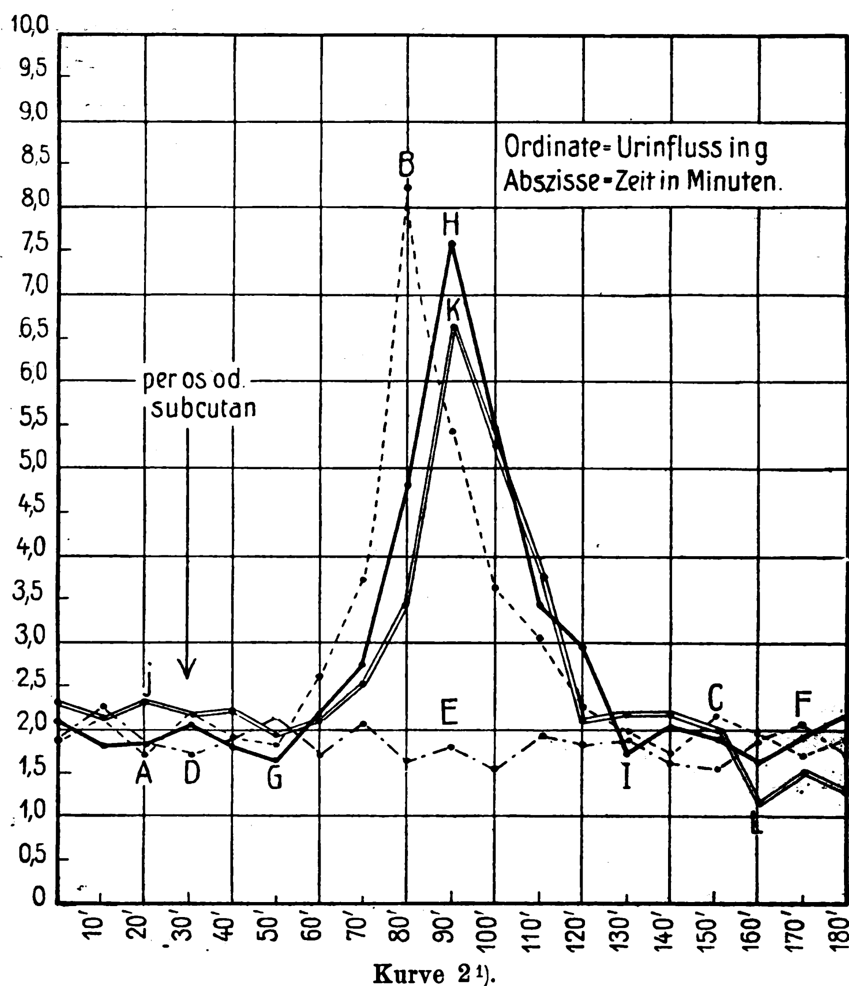
Zunächst machte ich bei vier mit Blasenkanülen versehenen Hunden subkutane Injektionen mit den unter Tabelle 1 (A) angeführten Extrakten in destilliertem Wasser, und zwar rechnete ich pro Kilogramm des Körpergewichts 10 ccm Extrakt, der aber zur Injektion immer mit der gleichen Menge destillierten Wassers verdünnt wurde, so daß bei jeder Injektion auf das Kilogramm 5 ccm Extrakt, mit 5 ccm Wasser gemischt, kam. Doch war in keinem Falle, wie das Protokoll zeigt, eine sichtbare Diurese bemerkbar. Am nächsten Tage injizierte ich denselben Hunden Extrakte, die mit einer schwachsauren Lösung (0,4%ige HCl-Lösung) dargestellt wurden, und verfuhr dabei wie oben. In allen diesen Fällen war schon 50 Minuten nach der subkutanen Injektion eine deutlich erhöhte Diurese nachzuweisen, die mit der nach Wasserzufuhr allein

per os erzielten vergleichbar war. Um die Hitzebeständigkeit der diuretisch wirksamen Stoffe in den verwendeten Extrakten festzustellen, habe ich diese auf dem Wasserbad gekocht und ohne Filtration den Tieren in entsprechend gleicher Weise subkutan injiziert. Doch war auch jetzt eine ebenso starke Diurese zu verzeichnen. Mit den Extrakten, die durch 0,9%ige NaCl-Lösung extrahiert wurden, konnte ich immer deutlich erhöhte Diurese, 60 bis 70 Minuten nach der subkutanen Injektion, konstatieren. Nun galt es, die Frage zu beantworten, warum die zweiten Versuche positive, die ersten negative Resultate liefern.

Da in den Extrakten selbstverständlich anorganische Salze und organische Substanzen enthalten sind, war es nötig, festzustellen, ob die Mineralbestandteile die diuretisch wirksamen Substanzen seien oder die organischen Substanzen, oder beide; daß die Wirksamkeit der Extrakte nicht durch das Kochen beeinträchtigt wird, war schon in früheren Versuchen festgestellt. An dieser Stelle ist es interessant, die Resultate durchzusehen, die Staehelin[1]) erzielte. Er fand, daß Fleisch, Fische und Eier gesteigerte Harnabsonderung hervorrufen; ebenso, daß Fleisch- und Fischextrakte dieselbe Wirkung haben, betont aber, daß bei diesen Extrakten die resultierende Diurese bedeutend verzögert wird. Er bewies auch in Übereinstimmung mit Ginsberg, daß der Höhepunkt der durch Fleischnahrung erzeugten Diurese nicht vor vier bis fünf Stunden nach der Nahrungsaufnahme stattfindet, so daß die in meinen Versuchen mit verschiedenen Extrakten erzielte, sehr rasch einsetzende Diurese von der sehr späten, mit Fleischextrakt bewirkten, verschieden sein muß. Somit haben wir einen indirekten Beweis, daß die durch verschiedene Extrakte von mir erzielte Diurese nicht auf der diuretischen Wirkung der Extraktivstoffe des Muskelgewebes, die darin enthalten sein dürften, beruht, sondern auf die Wirkung anderer Substanzen zurückzuführen ist. Es war sehr wahrscheinlich, daß die Mineralbestandteile allein schon als Reiz zur Wasserdiurese genügen. Ich veraschte daher verschiedene Extrakte, die sich vorher als diuretisch wirkend erwiesen hatten, mit aller Vorsicht, um einen Verlust von Kochsalz durch Glühen zu vermeiden, und löste diese Asche in entsprechend gleicher Menge Wasser. Als ich den Tieren dieselbe subkutan verabreichte, konnte ich in allen Fällen eine deutliche Steigerung der Harnsekretion konstatieren. (Siehe Protokolle der Versuchsreihe IV.)

1) Staehelin, Zeitschr. f. Biologie 1907, Bd. 49, S. 231—251.

Die Kurven in Fig. 2 illustrieren das, was ich oben geschildert habe. Wie aus der Tabelle I zu ersehen ist, zeigt der Gehalt an Asche bzw. Salzen weit größere Schwankungen, als der N-Gehalt nach der Verschiedenheit der Extraktionsflüssigkeiten. Der Asche-



Kurve 2[1]).

gehalt ist am geringsten bei den wässerigen Extrakten, am höchsten bei den Kochsalzextrakten, wo er im Durchschnitt etwa fünfmal höher ist, als bei den Wasserextrakten. Der N-Gehalt aller verwendeten Extrakte bleibt nahezu konstant. Die mit destilliertem Wasser dargestellten Extrakte waren niemals imstande, eine erhöhte Diurese von dem subkutanen Gewebe aus herbeizuführen; dagegen

[1]) ABC = Harnsekretion nach Verabreichung des Leitungswassers per os, DEF nach subkutaner Injektion des mit destiliertem Wasser, GHI des mit verdünnter Salzsäure hergestellten Magenduodenum-Extraktes, jKL der Salzlösung, welche in der entsprechenden Menge des Extraktes enthalten war.

wurde eine deutliche Steigerung des Urinflusses durch die Injektion der verschiedenen Extrakte konstatiert, die hohen Aschengehalt hatten. Unter verschiedenen Organextrakten ist der Leberextrakt am stärksten diuretisch wirkend, und dann in folgender Reihe: Dünndarmextrakt, Magen-Duodenum- und Dickdarmextrakt. Die mit 0,9 %iger NaCl-Lösung dargestellten Extrakte sind am stärksten diuretisch wirksam, und dann kommen die Extrakte, die mit 0,4 %iger HCl-Lösung extrahiert waren. Wir sehen, daß die diuretische Wirkung der verschiedenen Extrakte fast immer dem Salzgehalte derselben proportional ist. Es wäre denkbar, daß der Darmextrakt, als »Sekretin«, die Sekretion gewisser Drüsen einige Zeit nach der subkutanen Injektion in das Darmlumen beschleunigt; es würden jedoch auch dann die Salze, die mit dem Sekret sezerniert würden, nach der Resorption im Darme wieder mit den subkutan injizierten Salzen zusammen als Reiz zum Zustandekommen der Wasserdiurese beitragen. Jedenfalls muß aber die diuretische Wirkung der verschiedenen Extrakte als eine Salzwirkung auf die Niere aufgefaßt werden; denn wenn die Diurese nur infolge der indirekten Wirkungen der Darmextrakte als »Hormonwirkung« vor sich gehen würde, so hätte man auch nach Injektion salzarmer Extrakte eine deutlich erhöhte Diurese bemerken müssen. Doch war dies in unseren Versuchen nicht der Fall.

Da ich in meinen Versuchen schon allein mit den aus Extrakten dargestellten Salzen eine ebenso starke Diurese hervorrufen konnte, wie mit den Extrakten selbst, komme ich in Übereinstimmung mit einer einschlägigen Angabe von A. Gizelt zu dem Schlusse, daß verschiedene Extrakte sowohl verschiedener Abschnitte des Verdauungstraktus, als auch der Leber für sich selbst keine Einwirkung auf die Nierensekretion zeigen, daß vielmehr die Mineralbestandteile, die in ihnen in geringer Menge enthalten sind, hier als diuretisch wirkend angesehen werden müssen.

II. Über die Entstehung der sogenannten Wasserdiurese und die Reaktion der Niere auf die Blutverdünnung.

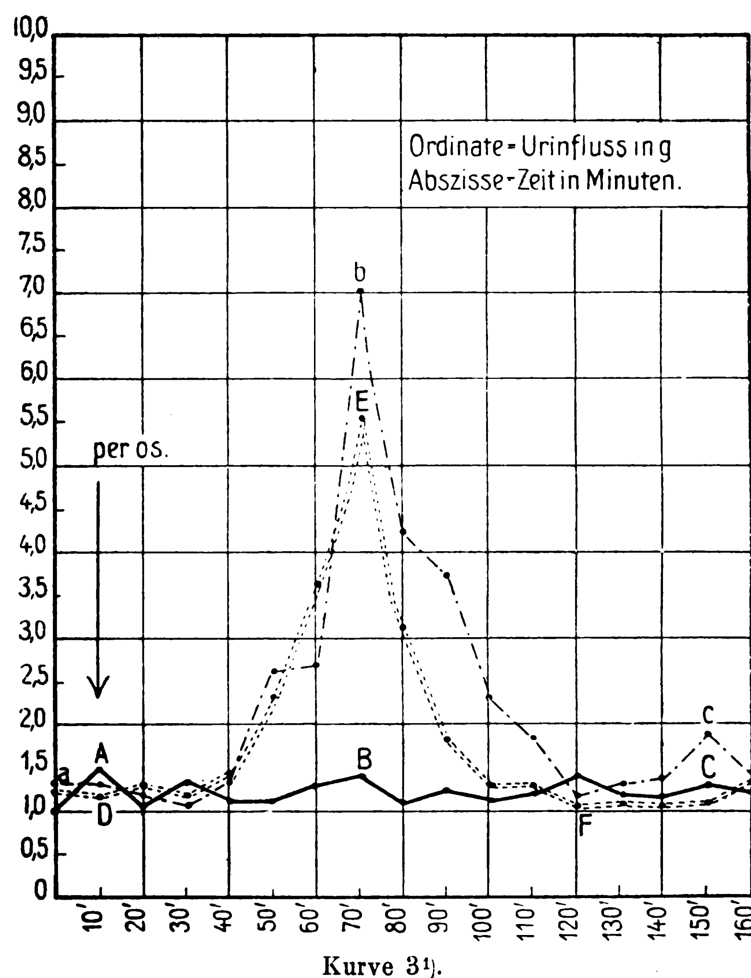
Wie ich früher gezeigt habe, wirkt das Leitungswasser der Wiener Hochquellen nur bei der Verabreichung per os diuretisch, dagegen ist, wenn statt des Leitungswassers eine ganz gleiche oder sogar doppelte Menge destilliertes Wasser per os gegeben wird, keine sichtbare Steigerung des Urinflusses zu konstatieren. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Entstehung der Wasserdiurese sowohl von der Art und Weise der Wasserzufuhr als auch von der Beschaffenheit des

Wassers beeinflußt wird. Man kann nur annehmen, daß bei der Zufuhr des destillierten Wassers per os und bei der intravenösen, eventuell subkutanen Injektion des Leitungswassers irgendeine der nötigen Vorbedingungen zum Zustandekommen der Wasserdiurese fehlt. Falk[1]) bewies, daß das getrunkene Wasser im Laufe von sechs bis sieben Stunden im Harn ausgeschieden wird. Aber in meinen Versuchen zeigt sich keine erhöhte Diurese bei der Zufuhr des destillierten Wassers per os innerhalb sieben Stunden und es kommt selbst am nächsten Tage (nach 15—18 Stunden) selten nur zu einer ganz unbedeutenden Urinzunahme; führt man jedoch dann selbst geringe Mengen von Leitungswasser per os zu, so kann man eine deutlich gesteigerte Harnsekretion hervorrufen. Das getrunkene destillierte Wasser wird nicht innerhalb 7 Stunden ausgeschieden, sondern wird viel länger im Gewebe aufgespeichert und erscheint erst später, vielleicht nach 15—18 Stunden, allmählich im Harn. Bei der intravenösen bzw. subkutanen Injektion des Leitungswassers wird die Harnmenge oft einige Zeit lang vermindert und führt in größeren Gaben zur Anurie. Um den Unterschied zwischen der Wirkung des Leitungswassers einerseits, des destillierten Wassers andererseits näher zu bestimmen, mußte ich folgende Möglichkeiten berücksichtigen. Ist der Unterschied (*a*) auf den Salzgehalt zurückzuführen oder (*b*) auf die Resorption im Darm oder (*c*) auf die Schnelligkeit der Blutverdünnung?

Während destilliertes Wasser allein keinen Einfluß auf die Harnsekretion ausübt, wirkt eine Kochsalzlösung (0,3 %ig), per os verabreicht, in gleicher Menge schon auffallend diuretisch, etwa so wie Leitungswasser. Ein so geringer Zusatz von Kochsalz ist schon genügend für das Herbeiführen der Wasserdiurese durch destilliertes Wasser, obwohl das Kochsalz selbst, wie die Protokolle zeigen, in solcher Menge gar nicht diuretisch wirkt. (Figur 3.) Nun taucht die Frage auf, ob die auffallend diuretische Wirkung des Leitungswassers auf seinen Salzgehalt zurückzuführen ist. Ich dampfte daher Leitungswasser in der entsprechend gleichen Menge auf dem Wasserbade bis zur Trockene ein und löste den Trockenrückstand in so viel destilliertem Wasser als dem Leitungswasser entsprach; diese Flüssigkeit Hunden per os eingeführt, erzeugte in allen Fällen ebenso starke Diurese wie in den Versuchen mit Leitungswasser. Außerdem zeigte sich eine deutlich erhöhte Diurese bei der Verabreichung des destillierten Wassers mit gleicher Menge Leitungswasser gemischt schon

1) Falk, Zeitschr. f. Biologie 1872, Bd. 8.

in entsprechend gleichem Quantum. Nach diesen Versuchen also sind schon geringe Mengen von Kochsalz oder von Trockenrückstand des Leitungswassers mit dem destillierten Wasser per os gegeben, imstande, eine gesteigerte Diurese hervorzurufen. Doch wirkt



Kurve 3[1].

der Rückstand des Leitungswassers in der gleichen Menge für sich selbst gar nicht diuretisch, wie man aus dem Protokoll ersehen wird. Die Diurese durch Leitungswasser bzw. destilliertes Wasser mit Kochsalz ist daher nicht eine Salzdiurese, sondern eine Salzwasserdiurese, da nur bei gleichzeitiger Zufuhr von Kochsalz und Wasser eine erhöhte Diurese eintritt. Jedenfalls ist es klar, daß zum Hervorrufen der Diurese durch destilliertes

1) ABC = Diurese nach Verabreichung des destillierten Wassers per os, abc nach Verabreichung des Leitungswassers per os, DEF nach Verabreichung der Kochsalzlösung (0,3%) per os.

Wasser Kochsalz oder kochsalzähnliche Substanzen nötig sind und daß auch bei der diuretischen Wirkung des Leitungswassers nach Aufnahme per os dessen Salzgehalt eine wichtige Rolle spielt. Mit diesen Ergebnissen übereinstimmend sind die Untersuchungsresultate von Frey, die er bei intravenöser Applikation von hyper-, iso- und hypotonischen Salzlösungen in bezug auf die Diurese erhielt. Er bestimmte dabei den osmotischen Druck des Harns und fand bei gleichzeitiger intravenöser Salz- und Wasserzufuhr, daß die Diurese nach hypertonischen Einläufen, sowie nach 0,9%iger Kochsalzlösung nach dem Typus der Salzdiurese, sowohl hinsichtlich des osmotischen Druckes des Harns, wie des Ureterdruckes verläuft; nnr die Menge Kochsalz, die den Tieren gegeben wird, wirkt als Reiz für den Eintritt der Salzdiurese, während die gleichzeitig dargereichte Wassermenge gleichgültig ist und nur als Transportmaterial dient; in hypotonischen Lösungen dagegen wirkt nach Frey das Wasser mit dem zugeführten Kochsalz zusammen auf die Niere ein und veranlaßt sie zur Absonderung eines dem Blut gegenüber verdünnten Harnes, d. h. zu einer Salzwasserdiurese. (Siehe Versuchsreihe V im Anhang.)

War durch die eben angeführten Versuche festgestellt, daß für die Leitungswasserdiurese das Salz eine ausschlaggebende Rolle spielt, so blieb noch übrig festzustellen, ob durch den Zusatz von Kochsalz irgendein Einfluß auf die Resorption des destillierten Wassers ausgeübt werde. Bevor ich diese Möglichkeit untersuchte, wollte ich den etwaigen Unterschied der Resorption im Darm zwischen Leitungswasser und destilliertem Wasser beobachten.

Zu diesem Zwecke machte ich folgende Versuche (siehe Tabelle 2).

Die Hunde wurden unter Urethannarkose operiert; eine Dünndarmschlinge oberhalb des Wurmfortsatzes wurde leergestreift und durch Abbindung bei sorgfältiger Vermeidung einer Gefäßligatur in zwei Abschnitte in der Länge von je 35 cm geteilt; in jeden Abschnitt wurden je 40 ccm körperwarmes Leitungs- oder destilliertes Wasser eingespritzt und die Bauchhöhle geschlossen. Die Hunde wurden immer mit einem Tuch bedeckt und auf einem warmen heizbaren Operationstische gehalten. Nach einer Stunde wurde die in den Darmschlingen zurückgebliebene Flüssigkeitsmenge genau gemessen. Bei diesen Versuchen machte sich kein besonderer Unterschied zwischen Leitungswasser und destilliertem Wasser bemerkbar. Auch der Zusatz von Kochsalz in geringer Menge übte keinen Einfluß auf die Resorption aus, wie aus der folgenden Tabelle 2 zu ersehen ist.

Tabelle 2.

Die Verhältnisse der Resorption von destilliertem Wasser, Leitungswasser und 0,5 %iger Kochsalzlösung.

Hunde	Urethan in g	Zeitdauer d. Resorption in Min.	Eingeführte Menge in ccm	Rückständige Menge in ccm	Resorbierte Menge in ccm
6750 g, ♀	3	D 60	40	12	28
		L 60	40	15,8	24,2
7200 g, ♀	4,5	L 60	40	12,3	27,7
		D 60	40	9,5	30,5
7050 g, ♂	4	D 60	40	12,6	27,4
		L 60	40	10,4	29,6
6200 g, ♂	3	K 60	40	13,8	26,2
		D 60	40	15,2	24,8

D = Destilliertes Wasser
L = Leitungswasser
K = 0,5 %ige Kochsalzlösung.

Zusammenfassend läßt sich demnach sagen, daß der Salzgehalt des Leitungswassers eine wichtige Rolle bei der Hervorrufung der Diurese spielt, daß dagegen derselbe nicht durch Beeinflussung der Resorption vom Darme aus die diuretische Wirkung bedingt, da sich keine Resorptionsunterschiede zwischen dem diuretisch unwirksamen destillierten Wasser und dem diuretisch wirksamen Leitungswasser oder verdünnter Kochsalzlösung ergeben. Da jedoch das subkutan oder intravenös zugeführte Leitungswasser die Diurese nicht erhöht, müssen für die diuretische Wirksamkeit bei der Darreichung des Leitungswassers per os noch andere Bedingungen maßgebend sein, welche durch die folgenden Versuche klargestellt werden sollen.

III. Einfluß der Schnelligkeit der Blutverdünnung auf die Wasserdiurese.

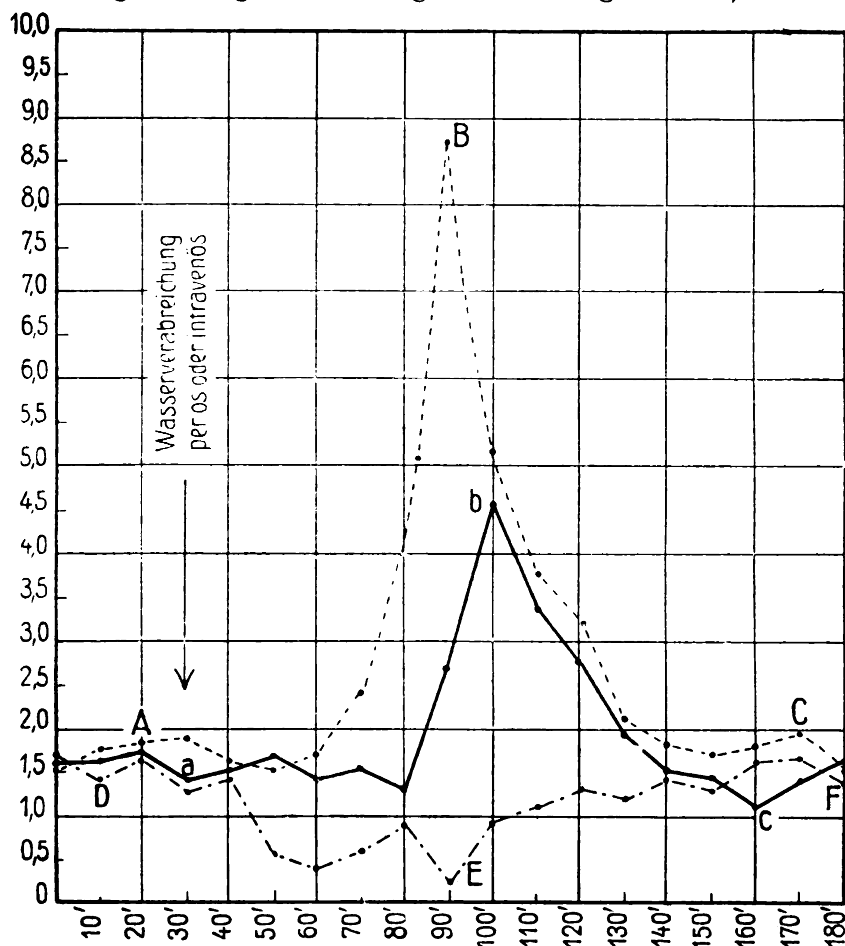
Buntzen[1]) hatte schon bewiesen, daß getrunkenes Wasser das Blut verdünnt. Wir wissen, daß die Wasserdiurese durch die Hydrämie herbeigeführt wird, welche den Quellungsdruck, eventuell osmotischen Druck des Blutes beeinflußt und dadurch das Blutwasser

1) Buntzen, On Ernäringen zitiert nach Meyer und Gottlieb, Exper. Pharmakol. II. Aufl., S. 313.

leichter filtrierbar macht. Da weder nach der subkutanen noch nach der intravenösen Injektion von Leitungswasser eine erhöhte Diurese bemerkbar war, so mußte man hier in Betracht ziehen, ob dem zeitlichen Unterschied der Blutveränderung nach der direkten oder indirekten Zufuhr des Wassers in das Blut eine Bedeutung zukommt.

Wenn ein langsames Eintreten der Hydrämie für die Wasserdiurese bestimmend ist, so sollte nach einer ganz langsamen intravenösen oder subkutanen Injektion des Leitungswassers eine erhöhte Diurese ähnlich wie nach der Verabreichung des Wassers per os eintreten. Um dies nachweisen zu können, wurden nachstehende Versuche angestellt. Die schon früher zu meinen Versuchen gebrauchten Hunde erhielten eine Venenkanüle in die V. jugularis unter Äthernarkose angelegt und wurden am nächsten Tage zum Versuche benutzt. Eine Menge Leitungswassers, die bei der Verabreichung per os genügte, um eine deutlich erhöhte Diurese zu erzielen, wurde durch Kochen sterilisiert und bei Körperwärme ganz langsam durch die Venenkanüle injiziert, so daß 60—70 ccm in einem Zeitraum von 60—70 Minuten eingeführt wurden. Diese Untersuchungen ergaben bei der intravenösen Injektion zwar ein positives Resultat, doch war diese Diurese im Vergleich mit der nach Wassereingabe per os viel schwächer und von kürzerer Dauer. 60—70 ccm Wasser, in einer Zeit von 10—15 Minuten injiziert, ergaben dagegen keine gesteigerte Diurese, vielmehr für kurze Zeit eine Verminderung der Harnsekretion ohne nachfolgende Steigerung. Die Kurven in Figur 4 illustrieren das Gesagte. Während bei langsamer intravenöser Injektion das Leitungswasser diuretisch wirkte, bleibt es auffallend, daß die subkutane Injektion von Leitungswasser, wenn sie auch langsam erfolgt, keinen diuretischen Effekt hat im Gegensatz zu der Wirkung der gleichen Menge einer subkutan eingeführten 0,45 %igen Kochsalzlösung, welche eine deutliche Steigerung der Harnsekretion herbeiführt. Dieser scheinbare Gegensatz läßt sich durch die Annahme erklären, daß das subkutan eingeführte reine Wasser zunächst an der Injektionsstelle von den Geweben als Quellungswasser festgehalten wird und nur so langsam zur Resorption in die Blutbahn gelangt, daß es keine erhebliche Erhöhung der Diurese erzeugen kann; die subkutan eingeführte 0,45 %ige Kochsalzlösung dagegen wird naturgemäß von den Geweben nicht in dem gleichen Umfange als Quellungswasser verwendet werden, gelangt relativ rascher in die Blutbahn, so daß eine Vermehrung der Diurese eintreten kann. Auf diese Weise glaube ich gezeigt zu haben, daß auch die zeitlichen Unterschiede bei der Blutverdünnung eine Rolle spielen.

Es blieb noch übrig, zu beobachten, ob die schwach diuretische Wirkung bei direkter Wasserzufuhr in die V. jugularis durch geringen Zusatz von Kochsalz zur gleichen Stärke erhöht werden könne wie nach Wassereingabe per os. Zuerst injizierte ich 0,45 %ige NaCl-Lösung in der gleichen Menge des Leitungswassers, die ich vor-



Kurve 4[1]).
Ordinate = Urinfluß in Grammen
Abszisse = Zeit in Minuten.

her bei der intravenösen Injektion verwendete, mit Blasenkanülen versehenen Hunden ganz langsam, ebenso wie vorher, in die V. jugularis und konnte immer eine starke Diurese konstatieren, ebenso wie bei den später angeführten Versuchen, in denen die Injektion des

1) ABC = Diurese nach Verabreichung des Leitungswassers per os, abc = nach langsamer intravenöser Injektion (in 65'), DEF = nach rascher intravenöser Injektion (in 15') des Leitungswassers.

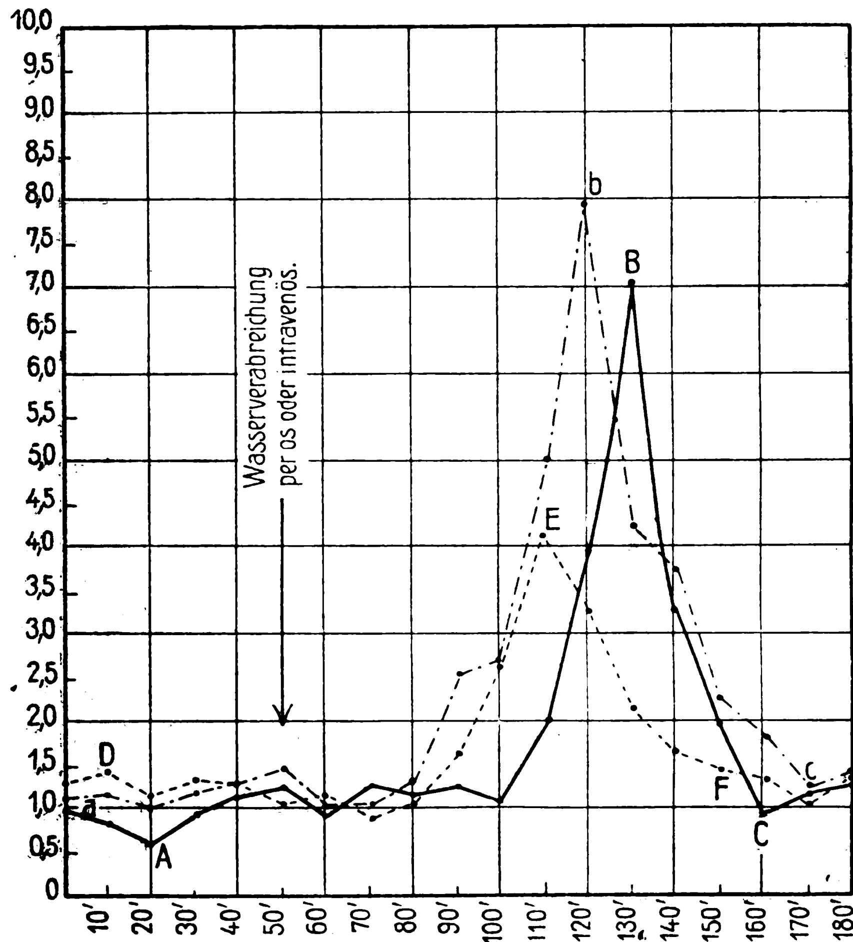
Wassers in die Darmvenen stattgefunden hatte. Bei diesen Versuchen kann man eine reine Salzwirkung ausschließen, weil Kochsalz allein, in gleicher Menge intravenös injiziert, niemals einen Einfluß auf die Nierenfunktion ausübte. (Siehe VI. Versuchsreihe im Anhang.) Diese Versuche zeigen abermals, daß dem Salzgehalte des Wassers eine große Bedeutung für die Diurese zukommt.

IV. Einfluß des Verdauungstraktes und der Leber auf die Salzwasserdiurese.

Um den etwaigen Einfluß des Verdauungstraktes bzw. der Leber auf die Wasserdiurese zu erweisen, wurden folgende Versuche gemacht: Die Hunde, die ich vorher schon zur Urinbestimmung benutzte und deren normale durchschnittliche Harnabsonderung bzw. Diurese nach verschiedener Darreichungsweise des Wassers genau bekannt war, wurden hier zu akuten Versuchen verwendet, um den Vergleich leichter zu ermöglichen und individuelle Verschiedenheit der Hunde auszuschalten; außerdem wurden auch zwei normale, nicht operierte Hunde, die seit drei Tagen nur mit der bestimmten Menge Kaldaunen gefüttert waren, in gleicher Weise zum Versuch benutzt. Die Hunde wurden mit Urethan narkotisiert, die Bauchhöhle bei Vermeidung von Blutung geöffnet und in die Darmvenen einer Dünndarmschlinge die schon bekannte Menge körperwarmen Leitungswassers injiziert; andererseits wurden feine biegsame Metallkanülen in beide Ureteren eingeführt, zur Vermeidung von Druckdifferenzen horizontal gestellt und der Harn derart in Wägegläschen aufgefangen; in anderen Versuchen wurde der Harn aus der Blasenkanüle erst gesammelt. In einem Falle wurde gleichzeitig der Blutdruck aus der Carotis gemessen. Alle 10 Minuten wurde das Urinquantum durch Wägung bestimmt. Figur 5 illustriert diese Versuche.

In allen diesen Fällen wurde nur mit einer Ausnahme, bei welcher destilliertes Wasser und Morphium verwendet wurde, immer eine deutlich erhöhte Diurese konstatiert; dieselbe war viel stärker als die nach intravenöser Injektion erzielte und durchaus mit der Diurese vergleichbar, die nach Verabreichung des Wassers per os auftrat. Obwohl in zweien dieser Versuche das Wasser ganz rasch (10—15 Minuten) in die Darmvenen injiziert worden war, trat keine Harnverminderung ein, sondern vielmehr eine ganz schwach erhöhte Diurese, ähnlich der nach langsamer Injektion des Wassers in die V. jugularis erhaltenen. (Siehe VII. Versuchsreihe im Anhange.) Auf Grund dieses Versuches kann man annehmen, daß die

Leber mit dem Pfortadersystem, bzw. dem Darm für die Entstehung der Wasserdiurese irgendeine günstige Vorbedingung schafft. Einer weiteren Untersuchung aber wird es bedürfen, um festzustellen, wodurch die Leber mit dem Pfortadersystem, eventuell dem Darm auf die Wasserdiurese günstig wirkt. Es wäre denkbar, daß an das in die



Kurve 5[1]).

Darmvenen injizierte Wasser bei der Durchströmung irgendeine leicht diffusible Substanz, wie z. B. Kochsalz oder Zucker usw., von der Leber abgegeben, andererseits ein Teil des Wassers von ihr zurückgehalten wird, so daß die rasche Blutverdünnung durch die Leber selbst möglichst vermieden wird.

1) Ordinate = Harnmenge in g, Abscisse = Zeit in Minuten, a b c = Diurese nach Verabreichung des Leitungswassers per os, ABC nach Injektion des Leitungswassers in die Darmvene, DEF nach Injektion des Leitungswassers in die Jugularis.

Da 'nun, wie die früher angeführten Versuche gezeigt haben, das Kochsalz schon in geringer Menge, in der es allein für sich keine Diurese verursacht, mit destilliertem Wasser per os auffallend diuretisch wirkt und auch mit Leitungswasser in die V. jugularis injiziert, eine ebenso starke Diurese hervorruft, wie bei der Verabreichung des Wassers per os, dürfte die Anschauung berechtigt sein, daß bei der Eingabe des Wassers per os Kochsalz oder kochsalzähnliche Substanzen während und nach der Resorption im Darm und in der Leber an das Blut abgegeben werden. Wie manche Autoren [Cohnheim[1]), Höber[2]) und Frey[3])] schon gezeigt haben, wird zu dem mit der Nahrung eingeführten Kochsalz noch stets von der Darmschleimhaut (besonders im Dünndarm) Kochsalz abgeschieden. Ferner ist es bekannt, daß nach Einfuhr von hypotonischen Lösungen in den Dünndarm die Konzentration der Lösung während der Resorption wächst, und zwar bis zur Blutisotonie, und daß hypertonische Lösungen ebenfalls bis zur Isotonie verdünnt werden. Frey fand, daß die Kochsalzausscheidung unabhängig von der Wasserwanderung vor sich geht, d. h. im Sinne eines Konzentrationsausgleiches zwischen Blut und Darminhalt wirkt; diese Wirkung ist am stärksten in dem oberen Dünndarmabschnitte. Die Tatsache, daß destilliertes Wasser, per os dargereicht, keine Diurese erzeugt, scheint jedoch darauf hinzuweisen, daß es besonderer, vorläufig noch unbekannter Bedingungen bedarf, unter denen der Organismus, insbesondere die Organe des Verdauungstraktes, von seinem Salzgehalte an stark hypotonische Flüssigkeiten abgeben; ob es eines besonderen, durch einen gewissen Salzschwellenwert bedingten Reizes bedarf, um die Salzdepots zu öffnen oder ob die durch destilliertes Wasser herbeigeführte Zellschädigung (Quellung) gerade die Abgabe der Salze behindert, muß durch weitere Versuche entschieden werden.

Zusammenfassung.

1. Leitungswasser, per os gegeben, bewirkt immer eine meßbare Diurese; dagegen zeigt sich bei der subkutanen oder intravenösen Injektion keine erhöhte Diurese. Die Temperatur des per os gegebenen Wassers zeigt keinen Einfluß auf die Stärke und das Auftreten der Diurese.

1) Cohnheim, Über die Resorption im Dünndarm und der Bauchhöhle. Habilitationsschrift Heidelberg 1898.

2) Höber, Pflügers Archiv Bd. 170, S. 624.

3) Frey, ebenda Bd. 123, S. 515.

2. Bei langsamer Injektion (in 50—70 Minuten) des Leitungswassers in die Halsvenen tritt eine schwache erhöhte Diurese ein, welche durch Kochsalzzusatz (0,45%) bedeutend gesteigert wird. Die Injektion von Leitungswasser in die Darmvenen, wenn dies rasch geschieht, bewirkt jedoch ebenso starke Diurese wie die Darreichung des Wassers per os. Subkutane Injektion des Leitungswassers erzeugt niemals eine Steigerung der Diurese, während 0,45%ige Kochsalzlösung, subkutan eingeführt, eine erhöhte Diurese herbeiführt.

3. Destilliertes Wasser, sowohl per os als auch intravenös oder subkutan gegeben, hat in der gleichen Menge, in der schon das Leitungswasser, sei es gekocht oder nicht, immer eine deutlich meßbare Diurese hervorruft, keine gesteigerte Harnsekretion zur Folge.

4. Extrakte, sowohl verschiedener Abschnitte des Verdauungstraktus (Magen, Duodenum, Dünn- und Dickdarm) als auch der Leber, haben nur insofern Einfluß auf die Diurese, als die in ihnen enthaltenen Mineralbestandteile diuretisch wirken.

5. Zum Zustandekommen der Wasserdiurese ist ein gewisser Salzgehalt des Wassers und der allmähliche Eintritt der Hydrämie des Blutes notwendig. Ein rascher Eintritt der Hydrämie, wie er bei schneller Injektion in die V. jugularis eintritt, bewirkt keine Diurese. Für den Eintritt der Diurese nach Wassereinfuhr per os scheint die Mitbeteiligung des Verdauungstraktus und der Leber von Vorteil zu sein, einerseits durch die Verlangsamung der Hydrämie, andererseits durch die mögliche Abgabe von Kochsalz und anderen harnfähigen Salzen an das resorbierte Wasser.

6. Es besteht keine reine Wasserdiurese im strengen Sinne. Die sogenannte Wasserdiurese, die nach der Verabreichung des Leitungswassers per os eintritt, muß als eine kombinierte Form von Salz- und Wasserdiurese aufgefaßt werden.

Protokolle siehe nächste Seite.

Anhang. Protokolle.

I. Versuchsreihe.

Leitungswasser oder destilliertes Wasser mit der Schlundsonde direkt in den Magen eingegossen. Die beiden Hunde (Nr. 1 u. 2) bekamen kaltes Leitungs- u. dest. Wasser, während bei den letzten zwei Hunden warmes Wasser (etwa 35° C) per os verabreicht wurde.

Nr. 1. Hund ♀, 7,2 kg. — Nr. 2. Hund ♀, 6,5 kg.

Zeit in Minuten	Nr. 1: Harn in ccm Leitungswasser 72 ccm per os	Nr. 1: Harn in ccm Destilliertes Wasser 75 ccm per os	Nr. 1: Harn in ccm Hund unter normaler Bedingung	Nr. 2: Harn in ccm Leitungswasser 65 ccm per os	Nr. 2: Harn in ccm Destilliertes Wasser 65 ccm per os	Nr. 2: Harn in ccm Hund unter normaler Bedingung
0	2,56	1,60	2,42	1,42	1,20	1,54
10	2,51	2,63	2,25	1,89	1,65	1,27
20	1,68	2,47	2,19	1,23	1,28	1,40
30	2,16	2,51	1,68	1,70	1,97	1,82
40	[1] 2,42	2,01	2,43	1,50	1,07	1,25
50	1,83	1,90	1,62	1,20	1,30	1,50
60	2,97	1,50	1,94	1,83	1,02	1,89
70	4,72	2,12	1,25	3,75	1,27	1,12
80	7,93	1,97	1,85	6,25	0,98	1,34
90	9,52	2,24	1,57	12,13	0,73	1,78
100	6,00	2,24	1,90	7,02	1,02	1,94
110	4,71	1,08	1,62	4,21	1,45	1,25
120	3,18	1,72	1,87	3,28	1,51	1,23
130	2,85	2,58	1,50	2,03	1,24	1,41
140	3,02	2,22	1,75	2,31	1,11	1,70
150	2,42	1,82	1,53	1,72	1,38	1,43
160	2,24	1,79	1,97	1,32	1,25	1,65
170	2,41	1,14	2,17	1,95	1,24	1,22
180	2,37	1,53	2,32	2,43	1,66	1,58

Nr. 3. Hund ♂, 6,7 kg. — Nr. 4. Hund ♀, 5,8 kg.

Zeit in Minuten	Nr. 3: Harn in ccm Leitungswasser 67 ccm per os	Nr. 3: Harn in ccm Destilliertes Wasser 67 ccm per os	Nr. 3: Harn in ccm unter normaler Bedingung	Nr. 4: Harn in ccm Leitungswasser 58 ccm per os	Nr. 4: Harn in ccm Destilliertes Wasser 58 ccm per os	Nr. 4: Harn in ccm unter normaler Bedingung
0	2,40	2,13	1,96	1,31	1,92	1,83
10	1,97	2,40	1,29	1,54	1,53	1,55
20	2,10	1,78	1,92	1,17	1,65	1,72
30	1,82	1,96	1,54	1,22	1,37	1,45
40	1,90	1,23	2,15	1,53	1,83	1,62
50	1,50	1,09	1,54	1,27	1,49	1,55
60	1,27	2,03	1,27	1,40	1,12	1,40
70	2,98	1,24	1,68	2,14	1,03	1,69
80	3,70	1,37	1,37	4,45	1,18	1,34
90	8,96	1,40	1,92	9,02	1,00	1,54
100	6,73	1,57	1,58	5,43	1,34	1,92
110	4,15	1,33	1,32	3,27	1,59	1,34
120	2,90	1,53	1,96	3,80	1,73	1,35
130	2,13	1,97	2,34	2,52	1,21	1,38
140	1,96	2,00	1,53	1,93	1,18	1,20
150	1,43	2,12	2,13	2,01	1,39	1,59
160	1,89	1,67	1,85	1,95	1,12	1,77
170	2,14	1,58	1,71	1,78	1,10	1,63
180	1,95	1,92	1,55	1,83	1,53	1,42

1) Der horizontale Pfeil bezeichnet in d. Protokollen d. Zeitpunkt d. Wasser- od. Extraktdarreichung.

II. Versuchsreihe.

Nr. I. Hund ♀, 7200 g. Subkutane Injektion. — **Nr. 2. Hund ♀, 6500 g. Subkutane Injektion.**

Zeit in Minuten	Nr. I Leitungswasser 72 ccm	Nr. I Destilliertes Wasser 72 ccm	Nr. I 0,9%ige NaCl-Lösg. 72 ccm	Nr. 2 Leitungswasser 65 ccm	Nr. 2 Destilliertes Wasser 65 ccm	Nr. 2 0,9%ige NaCl-Lösg. 65 ccm
0	2,25	1,79	1,79	1,57	1,42	1,27
10	2,73	2,12	1,14	1,34	1,14	1,43
20	2,35	2,17	2,22	1,25	1,58	1,20
← subkutane Injektion →						
30	2,69	1,80	1,82	1,23	1,21	1,57
40	2,14	1,36	2,58	1,17	1,34	1,23
50	1,64	1,45	1,72	1,25	0,96	1,25
60	1,30	1,13	1,08	1,33	0,87	1,58
70	1,82	0,89	3,52	1,21	1,12	2,40
80	1,38	1,21	4,70	1,38	1,23	3,50
90	1,61	1,34	5,40	1,72	0,92	3,99
100	1,56	0,93	4,30	1,31	1,15	5,40
110	1,86	1,21	4,10	1,45	1,13	3,17
120	1,71	1,39	3,79	1,16	1,00	2,32
130	1,82	1,51	3,17	1,21	1,31	2,89
140	2,51	1,38	3,40	1,56	1,21	1,90
150	2,03	1,63	3,05	1,29	1,19	1,55
160	2,51	1,27	2,12	1,12	1,28	1,59
170	2,00	1,87	1,51	1,10	1,07	1,42
180	2,07	1,55	1,90	1,34	1,52	1,48

Nr. III. Hund ♂, 6700 g. Subkutane Injektion. — Nr. IV. Hund ♀, 5800 g. Subkutane Injektion.

Zeit in Minuten	Nr. III Leitungswasser 68 ccm	Nr. III Destilliertes Wasser 67 ccm	Nr. III 0,9%ige NaCl-Lösg. 67 ccm	Nr. IV Leitungswasser 58 ccm	Nr. IV Destilliertes Wasser 58 ccm	Nr. IV 0,9%ige NaCl-Lösg. 58 ccm
0	2,58	2,00	2,32	1,32	1,43	1,55
10	2,70	2,43	1,93	1,58	1,31	1,32
20	3,19	2,07	1,76	1,47	1,62	1,65
← subkutane Injektion →						
30	2,74	1,96	2,13	1,21	1,26	1,31
40	3,25	1,56	2,35	1,39	1,37	1,32
50	2,63	2,30	1,75	1,25	1,32	1,73
60	2,93	2,42	1,53	1,58	1,25	1,24
70	3,11	1,94	1,87	1,62	1,25	1,56
80	2,54	2,11	3,87	1,27	1,16	1,37
90	2,59	2,59	3,04	1,31	0,98	2,34
100	2,54	1,84	7,24	1,14	0,85	3,72
110	2,40	2,21	4,22	1,08	1,05	3,48
120	2,77	1,58	3,14	1,29	1,54	8,13
130	1,97	1,97	3,92	1,35	1,33	4,02
140	2,13	1,32	2,17	1,13	1,20	3,75
150	2,35	1 43	1,73	1,07	1,52	3,02
160	2,17	1,56	1,87	1,26	1,37	2,11
170	1,98	1,21	2,10	1,30	1,11	1,59
180	2,34	1,87	1,75	1,22	1,53	1,38

In allen Fällen wurde das Wasser (Leitungs-, destilliertes Wasser und 0,9%ige NaCl) auf etwa 37° C erwärmt und dann subkutan injiziert.

III. Versuchsreihe.

Nr. I. Hund ♀, 7200 g. — **Nr. 2. Hund ♀, 6500 g.**

Zeit in Minuten	0,9%ige NaCl-Lösung intravenös 72 ccm (Nr. I)		Leitungswasser intravenös 72 ccm (Nr. I)		0,9%ige NaCl-Lösung intravenös 65 ccm (Nr. 2)		Leitungswasser intravenös 65 ccm (Nr. 2)	
0	2,12		1,89		1,41		1,76	
10	1,85		2,24		1,53		1,52	
20	2,43	Injektion	2,53	Injektion	1,47	Injektion	1,83	Injektion
30	1,87		1,72		1,35		1,08	
40	1,02		0,87		1,26		1,51	
50	2,73		0,53	Unruhig	1,58		0,92	Reizbar
60	2,52	Sichtbare Diurese	0,84	Unruhig	1,72		0,63	Reizbar Unruhig
70	3,47	Sichtbare Diurese	0,81	Reizbar	2,39	Sichtbare Diurese	0,82	Unruhig
80	4,60	Sichtbare Diurese	1,20	Reizbar	3,78	Sichtbare Diurese	0,55	
90	8,75	Sichtbare Diurese	1,34	Wieder ruhig	6,29	Sichtbare Diurese	0,41	
100	6,47	Sichtbare Diurese	1,11	Wieder ruhig	5,14	Sichtbare Diurese	0,92	
110	4,30	Sichtbare Diurese	1,02	Wieder ruhig	4,12	Sichtbare Diurese	1,21	
120	2,76	Sichtbare Diurese	1,31		3,13	Sichtbare Diurese	1,07	
130	2,13		1,23		2,02		1,00	
140	1,96		1,64		1,65		1,34	→ Ruhig
150	1,73		1,25		1,43		2,21	Ruhig
160	2,23		1,34		1,21		1,37	Ruhig
170	2,37		1,23		1,56		1,16	Ruhig
180	1,98		1,43		1,67		1,58	Ruhig ↓

Nr. III. Hund ♂, 6700 g. — **Nr. IV. Hund ♀, 5800 g.**

Zeit in Minuten	0,5%ige NaCl-Lösung intravenös 67 ccm (Nr. III)		Destilliertes Wasser intravenös 67 ccm (Nr. III)		0,5%ige NaCl-Lösung intravenös 58 ccm (Nr. IV)		Destilliertes Wasser intravenös 58 ccm (Nr. IV)	
0	2,47		1,98		1,21		1,37	
10	2,19		2,23		1,13		1,26	
20	1,72		2,47	Injektion	1,56		1,65	
30	1,41		2,02		1,47		1,22	
40	2,09		1,62	Starke Unruhe	1,92		1,33	
50	2,13		0,92	Starke Unruhe	1,32		1,02	starke Unruhe
60	2,57		0,30		1,47		0,82	starke Unruhe
70	3,25	erhöhte Diurese	0,37	Sehr reizbar	1,52		0,71	
80	4,23	erhöhte Diurese	0,00	Sehr reizbar	2,63	ganz ruhig wie gewöhnlich	0,92	Am nächsten Tage Tod
90	4,65	erhöhte Diurese	0,00		4,34	ganz ruhig wie gewöhnlich	0,30	Am nächsten Tage Tod
100	3,41	erhöhte Diurese	0,05	Nach 2 Tagen Tod	3,47	ganz ruhig wie gewöhnlich	0,00	Am nächsten Tage Tod
110	2,92	erhöhte Diurese	0,00	Nach 2 Tagen Tod	3,05	ganz ruhig wie gewöhnlich	0,00	Am nächsten Tage Tod
120	3,15	erhöhte Diurese	0,13	Nach 2 Tagen Tod	2,53	Erhöhte Diurese	0,15	
130	2,18		0,52		1,62	Erhöhte Diurese	0,08	
140	1,96		0,48		1,31		0,23	
150	2,23		0,95	↓	1,18		0,00	→ Diarrhöe
160	2,07		0,43		1,22		0,00	
170	2,29		0,98		1,38		0,23	
180	1,96		1,12		1,29		0,78	↓

Die Injektionsflüssigkeit (Leitungswasser und Kochsalzlösung) wurde auf etwa 37° C erwärmt und in die Halsvenen langsam (10—15′) injiziert.

IV. Versuchsreihe.

Nr. V. Hund ♀, 7400 g.

A = Extrakte, die mit destilliertem Wasser dargestellt wurden.
B = Extrakte, die mit 0,4%iger Salzsäurelösung dargestellt wurden.
C = Extrakte, die mit 0,9%iger Kochsalzlösung dargestellt wurden.

Zeit in Minuten	Leitungswasser per os 74 ccm	Leitungswasser subkutan 74 ccm	(A) Magenduod.-Extrakt subkutan 74 ccm	(B) Magenduod.-Extrakt subkutan 74 ccm	Salzlösung von (B)-Extrakt subkutan 74 ccm
0	1,84	2,37	1,92	2,14	1,87
10	2,12	1,96	2,34	1,87	1,92
20	1,75	2,12	1,84	1,78	2,16
30	2,13	2,42	1,76	2,10	1,83
40	1,93	1,68	1,92	1,93	1,71
50	1,84	1,96	2,13	1,68	2,11
60	2,65 } Erhöhte Diurese	1,87	1,74	1,72	1,87
70	3,74	1,74	2,07	2,78 } Erhöhte Diurese	2,97 } Deutliche Diurese
80	8·27	1,58	1,64	4,81	6,30
90	5,43	2,12	1,79	7,62	8,74
100	3,62	1,92	1,58	5,37	4,23
110	3,02	1,87	1,91	3,45	3,15
120	2,23	1,83	1,83	2,96	3,49
130	1,98	1,65	1,88	1,87	2,47
140	1,73	2,13	1,65	2,02	1,32
150	2,15	1,92	1,59	1,92	1,86
160	1,92	1,99	1,87	1,87	1,97
170	1,76	2,07	2,02	1,99	2,01
180	1,87	1,83	1,78	2,13	1,73

Nr. VI. Hund ♂, 7,800 g.

Zeit in Minuten	Leitungswasser per os 78 ccm	Leitungswasser subkutan 78 ccm	(A) Dünndarm-Extrakt subkutan 78 ccm	(B) Dünndarm-Extrakt subkutan 78 ccm	Salzlösung aus (B)-Extrakt subkutan 78 ccm
0	2,34	2,47	2,07	1,87	2,31
10	2,16	2,15	2,31	2,12	2,16
20	2,08	2,31	1,95	1,96	2,39
30	1,92	2,16	2,13	2,19	2,14
40	2,31	1,92	1,96	1,96	2,22
50	2,39	1,98	1,90	1,87	1,97
60	1,98	2,15	1,87	1,99	2,83 } Deutlich erhöhte Diurese
70	2,69	2,07	2,20	2,67	2,52
80	4,87 } Deutlich erhöhte Diurese	1,94	2,37 } Spur Diurese ?	3,83 } Deutlich erhöhte Diurese	3,43
90	9,26	2,12	2,58	7,38	6,64
100	5,41	2,33	2,87	5,65	5,43
110	3,64	2,41	1,66	3,42	3,62
120	3,31	2,26	2,14	2,97	2,19
130	2,24	2,19	2,04	2,18	2,18
140	2,17	2,08	1,93	2,31	2,00
150	2,06	2,00	1,78	1,96	1,72
160	2,34	1,72	2,05	2,05	1,86
170	1,94	1,92	2,13	1,97	1,93
180	2,16	2,11	1,77	1,83	2,04

Nr. VII. Hund, ♀, 6,50 g.

A = Mit destilliertem Wasser dargestellte Extrakte.
B = Mit 0,4 % HCl-Lösung dargestellte Extrakte.

Zeit in Minuten	Leitungswasser 65 ccm per os	Leitungswasser 65 ccm subkutan	(A) Leberextrakt 65 ccm subkutan	(B) Leberextrakt 65 ccm subkutan	Salzlösung aus (B) Leberextrakt 65 ccm
0	1,56	1,82	1,92	1,73	1,43
10	1,72	1,67	1,73	1,52	1,81
20	1,83	1,53	1,85	1,68	1,56
30	1,89	1,42	1,47	1,76	1,47
40	1,62	1,63	1,58	1,92	1,72
50	1,54	1,78	1,71	1,87	1,33
60	1,71	1,42	1,58	2,52	1,62
70	2,04 } Diurese deutl. gesteigert	1,33	1,78	3,76 } Deutlich erhöhte Diurese	2,73 } Diurese deutl. erhöht
80	4,30	1,67	2,62 } Diurese Spur erhöht	7,96	4,75
90	8,73	1,52	1,73	5,14	7,30
100	5,20	1,51	2,42	3,46	4,20
110	3,80	1,59	2,55	3,11	2,97
120	3,02	1,53	1,64	2,13	1,98
130	2,13	1,49	1,39	1,89	2,01
140	1,87	1,43	1,81	1,75	1,74
150	1,76	1,77	1,72	1,81	1,53
160	1,83	1,70	1,54	1,58	1,81
170	1,96	1,52	1,96	1,77	1,75
180	1,57	1,81	1,82	1,45	1,89

Nr. VIII. Hund ♂, 6100 g.

Zeit in Minuten	Leitungswasser 61 ccm per os	Leitungswasser 61 ccm subkutan	(A) Dickdarmextrakt 61 ccm subkutan	(B) Dickdarmextrakt 61 ccm subkutan	Mit Salzlösung aus (B) Dickdarmextrakt 61 ccm
0	1,14	1,24	1,16	1,28	1,45
10	1,03	1,31	1,23	1,37	1,12
20	1,28	1,15	1,35	1,14	1,26
30	1,32	1,36	1,07	1,26	1,38
40	1,16	1,19	1,32	1,38	1,52
50	1,07	1,26	1,42	1,42	1,18
60	1,32	1,30	1,25	1,52	1,53
70	2,58 } Diurese deutl. gesteigert	1,26	1,17	2,43 } Deutl. erhöhte Diurese	1,96 } Diurese deutl. erhöht
80	2,65	1,33	1,33	5,80	3,72
90	7,04	1,05	1,54	3,64	3,90
100	4,23	1,24	1,40	2,55	2,47
110	3,75	1,12	1,27	1,92	2,30
120	2,25	1,25	1,35	1,41	1,65
130	1,85	1,16	1,20	1,00	1,12
140	1,13	1,34	1,31	1,27	1,37
150	1,25	1,27	1,10	1,13	1,18
160	1,36	1,35	1,24	1,22	1,10
170	1,87	1,21	1,50	1,43	1,37
180	1,42	1,37	1,22	1,54	1,24

Nr. I. Hund ♀, 7200 g. Nr. II. Hund ♀, 6500 g.

Zeit in Minuten	(B) Magen-Duodenumextrakt (ungekocht) subkutan 72 ccm	(B) Magen-Duodenumextrakt (gekocht) subkutan 72 ccm	(B) Dünndarmextrakt (ungekocht) subkutan 65 ccm	(B) Dünndarmextrakt (gekocht) subkutan 65 cm
0	1,87	2,24	1,55	1,75
10	2,05	1,78	1,43	1,36
20	1,78	1,95	1,67	1,21
30	1,95	2,03	1,13	1,44
	← Injektionszeit →		←	→
40	1,68	2,24	1,34	1,53
50	1,91	1,76	1,81	1,87
60	2,05	1,81	1,55	1,51
70	2,89	3,52	2,41	2,32
80	5,42	7,65	5,60	4,70
90	8,01	5,41 +	9,13	8,40 +
100	4,29 +	3,75	6,21 +	4,09
110	3,14	2,90	4,00	2,57
120	2,60	1,92	3,13	1,81
130	1,92	1,91	2,15	1,78
140	1,73	1,83	1,56	1,42
150	2,11	1,75	1,93	1,36
160	1,96	2,04	1,70	1,47
170	1,87	1,98	1,55	1,55
180	1,99	1,71	1,49	1,83

Nr. V. Hund ♂, 7400 g. Nr. VI. Hund ♂, 7800 g.

Zeit in Minuten	(B) Dickdarmextrakt (ungekocht) subkutan 74 ccm	(B) Dickdarmextrakt (gekocht) subkutan 74 ccm	(B) Leberextrakt (ungekocht) subkutan 78 ccm	(B) Leberextrakt (gekocht) subkutan 78 ccm
0	1,93	1,72	1,78	1,99
10	1,76	1,86	1,93	2,03
20	1,85	1,79	1,71	1,81
30	1,63	1,54	1,86	2,04
	← Injektionszeit →		←	→
40	2,04	1,36	1,92	1,73
50	1,77	1,92	1,78	2,33
60	2,15	2,33	1,65	1,85
70	2,61	4,50	2,48	1,99
80	3,40	7,40 +	3,97	3,47
90	6,58 +	3,26	8,95	7,55
100	3,47	3,75	4,21 +	5,20 +
110	3,02	2,09	3,90	4,32
120	2,11	1,73	2,31	3,07
130	1,75	1,96	1,87	2,04
140	1,86	1,83	1,63	1,82
150	1,83	1,80	1,85	1,70
160	1,06	1,92	1,72	1,59
170	1,91	1,76	1,56	1,78
180	1,88	1,80	1,98	1,95

Nr. IX. Hund ♀, 7000 g.

C = Extrakte, die mit 0,9%iger NaCl-Lösung extrahiert waren.

Zeit in Minuten	Leitungswasser per os 70 ccm	Leitungswasser subkutan 70 ccm	(C) Magen-Duodenumextrakt subkutan 70 ccm	(C) Leberextrakt subkutan 70 ccm	(C) Leberextrakt (gekocht) subkutan 70 ccm
0	1,54	1,86	1,52	1,83	1,55
10	1,73	1,92	1,46	1,52	1,71
20	1,64	1,71	1,37	1,44	1,41
30	1,43	1,56	1,35	1,13	1,76
	← per os		subkutan injiziert		→
40	1,43	1,63	1,62	1,68	1,38
50	1,62	1,81	1,75	1,25	1,59
60	1,76	1,47	1,60	1,99	1,66
70	2,58	1,76	2,30	3,41	2,87
80	3,95	1,53	5,40	6,92	4,35
90	10,24	1,44	8,21	12,35	10,87
100	5,13 } Erhöhte Diurese	1,66	6,34 } Erhöhte Diurese	7,61 } Erhöhte Diurese	5,21 } Erhöhte Diurese
110	3,84	1,71	3,71	5,33	3,73
120	2,14	1,55	2,95	3,54	2,07
130	1,95	1,29	2,15	2,90	1,95
140	1,74	1,59	1,43	1,87	1,73
150	1,83	1,81	1,58	1,65	1,84
160	1,46	1,48	1,49	1,81	1,52
170	1,71	1,52	1,62	1,59	1,43
180	1,59	1,71	1,56	1,92	1,75

Nr. X. Hund ♀, 7200 g.

C = Extrakte, die mit 0,9%iger NaCl-Lösung extrahiert waren.

Zeit in Minuten	Leitungswasser per os 72 ccm	Leitungswasser subkutan 72 ccm	(C) Dünndarm-extrakt subkutan 72 ccm	(C) Dickdarm-extrakt subkutan 72 ccm	(C) Dünndarm-extrakt (gekocht) subkutan 72 ccm
0	1,83	1,99	1,73	2,07	2,21
10	2,07	2,26	1,96	1,76	1,96
20	1,91	1,78	1,85	1,82	1,35
30	2,34	1,95	2,04	1,88	1,87
	← per os		subkutan injiziert		→
40	1,87	2,34	1,92	1,72	1,56
50	1,92	2,15	1,75	1,65	1,82
60	2,23	1,91	1,83	1,92	1,68
70	3,14	2,07	1,97	2,75	1,70
80	5,63	1,79	2,65	4,21	3,40
90	9,41	1,95	4,83	6,42	5,99
100	4,92 } Erhöhte Diurese	1,72	9,71 } Erhöhte Diurese	3,45 } Erhöhte Diurese	7,87 } Erhöhte Diurese
110	3,18	1,83	6,24	3,01	3,41
120	2,95	1,76	3,71	1,98	2,56
130	2,96	1,33	2,82	1,75	1,89
140	2,03	1,74	1,88	1,83	1,62
150	1,84	1,97	1,63	1,55	1,71
160	2,15	1,86	1,75	1,72	1,54
170	1,93	2,05	1,83	1,91	1,82
180	1,76	1,96	1,75	1,83	1,93

V. Versuchsreihe.

Zeit in Minuten	Nr. VII. Hund ♀, 6500 g. Leitungswasser per os 65 ccm	Destilliertes Wasser per os 65 ccm	0,45 %ige NaCl-Lösung per os 65 ccm	Nr. VIII. Hund ♂, 6100 g. Leitungswasser per os 61 ccm	Destilliertes Wasser per os 61 ccm	0,3 %ige NaCl-Lösung per os 61 ccm
0	1,56	1,43	1,58	1,14	1,23	1,13
10	1,72	1,89	1,51	1,03	1,08	1,09
20	1,83	1,56	1,73	1,28	1,28	1,12
30	1,89	1,73	1,81	1,32	1,41	1,25
← per os →						
40	1,62	1,71	1,52	1,16	1,12	1,17
50	1,54	1,46	1,65	1,07	1,26	1,23
60	1,71	1,83	1,22	1,32	1,17	1,31
70	2,04	1,49	1,42	2,58	1,10	2,44
80	4,30	1,72	2,48	5,65	1,30	3,57
90	8,73	1,82	5,62	7,04	1,40	5,67 } +
100	5,20 } +	1,76	7,13	4,23 } +	1,07	3,12
110	3,80	1,41	4,15 } +	3,75	1,27	1,92
120	3,02	1,21	2,40	2,25	1,13	1,35
130	2,13	1,32	1,96	1,85	1,23	1,25
140	1,87	1,89	1,87	1,13	1,41	1,18
150	1,76	1,52	1,39	1,25	1,26	1,21
160	1,83	1,62	1,75	1,36	1,19	1,19
170	1,96	1,82	1,83	1,87	1,32	1,07
180	1,57	1,92	1,62	1,42	1,28	1,28

Zeit in Minuten	Nr. IX. Hund ♀, 7000 g. Leitungswasser per os 70 ccm	Destilliertes Wasser per os 70 ccm	0,3 %ige NaCl-Lösung per os 70 ccm	Nr. X. Hund ♂, 7200 g. Leitungswasser per os 72 ccm	Destilliertes Wasser per os 72 ccm	0,1 %ige NaCl-Lösung per os 72 ccm
0	1,54	1,58	1,47	1,83	2,04	2,24
10	1,73	1,62	1,52	2,07	2,13	1,92
20	1,64	1,48	1,68	1,91	1,92	1,83
30	1,43	1,52	1,42	2,34	1,87	1,96
← per os →						
40	1,43	1,73	1,55	1,87	1,62	2,02
50	1,62	1,39	1,47	1,92	1,45	1,73
60	1,76	1,51	1,38	2,23	1,39	1,86
70	2,58	1,43	1,99	3,14	1,83	1,53
80	3,95	1,20	3,75	5,63	1,72	1,42
90	10,24	1,80	8,92	9,41 } +	1,62	1,38
100	5,13 } +	1,27	4,83 } +	4,92	1,78	1,90
110	3,84	1,45	3,24	3,18	1,35	1,70
120	2,14	1,36	3,91	2,95	1,29	1,58
130	1,95	1,41	1,92	2,03	1,72	1,86
140	1,74	1,52	1,74	1,84	1,53	1,72
150	1,83	1,32	1,54	2,15	1,71	1,59
160	1,46	1,26	1,62	1,93	1,27	1,63
170	1,71	1,42	1,47	1,76	1,48	1,47
180	1,59	1,33	1,56	1,76	1,63	1,82

Nr. VII. Hund ♀, 6500 g.

Zeit in Minuten	Leitungswasser per os 65 ccm	Dest. Wasser per os 65 ccm	0,45%ige NaCl-Lösung per os 65 ccm	Rückstand d. Leitungswassers mit 65 ccm dest. Wasser per os	NaCl 0,29 g mit 10 ccm dest. Wasser per os	Rückstand d. Leitungswassers mit 10 ccm dest. Wasser per os	NaCl 0,58 g mit 10 ccm dest. Wasser per os
0	1,56	1,43	1,58	1,78	1,51	1,75	1,56
10	1,72	1,89	1,51	1,62	1,79	1,64	1,62
20	1,83	1,56	1,73	1,58	1,65	1,71	1,42
30	1,89	1,73	1,81	1,72	1,61	1,54	1,59
40	1,62	1,71	1,52	1,45	1,45	1,82	1,71
50	1,54	1,46	1,65	1,96	1,75	1,63	1,65
60	1,71	1,83	1,22	1,77	1,68	1,65	1,47
70	2,04	1,49	1,42	1,63	1,55	1,79	1,58
80	4,30	1,72	2,48	1,79	1,58	1,38	1,93
90	8,73	1,82	5,62	3,45	1,83	1,47	1,82
100	5,20 +	1,76	+ 7,13	6,90	1,67	1,76	1,75
110	3,80	1,41	4,15	+ 5,24	1,49	1,71	1,56
120	2,13	1,21	2,40	3,50	1,54	1,62	1,75
130	2,87	1,32	1,96	1,99	1,68	1,57	1,64
140	1,76	1,89	1,87	1,71	1,72	1,69	1,72
150	1,85	1,52	1,39	1,62	1,67	1,73	1,55
160	1,96	1,63	1,75	1,53	1,77	1,42	1,23
170	1,57	1,85	1,83	1,68	1,81	1,39	1,48
180	1,83	1,92	1,62	1,75	1,59	1,81	1,73

Nr. VIII. Hund ♂, 6100 g.

Zeit in Minuten	Leitungswasser per os 61 ccm	Dest. Wasser per os 61 ccm	0,3%ige NaCl-Lösung per os 61 ccm	Rückstand d. Leitungswassers mit 61 ccm dest. Wasser per os	NaCl. 0,183 g mit 10 ccm dest. Wasser per os	Rückstand d. Leitungswassers mit 10 ccm dest. Wasser per os	NaCl 0,55 g mit 10 ccm dest. Wasser per os
0	1,14	1,23	1,13	1,05	1,21	1,09	1,34
10	1,03	1,08	1,04	1,00	1,37	1,15	1,24
20	1,28	1,28	1,12	0,95	1,29	1,22	1,15
30	1,32	1,41	1,25	1,13	1,15	1,35	1,18
40	1,16	1,12	1,17	1,21	1,08	1,10	1,24
50	1,07	1,26	1,23	1,11	1,23	1,26	1,34
60	1,32	1,17	1,31	1,25	1,51	1,37	1,45
70	2,58	1,10	2,44	1,41	1,31	1,24	1,31
80	2,65	1,32	3,57	2,45	1,09	1,31	1,07
90	+ 9,41	1,40	+ 7,65	3,75	1,24	1,14	1,25
100	5,23	1,07	3,12	+ 6,19	1,32	1,02	1,17
110	2,30	1,25	1,92	3,54	1,41	1,28	1,16
120	1,85	1,13	1,35	2,05	1,12	1,15	1,37
130	1,13	1,23	1,25	1,12	1,10	1,07	1,21
140	1,25	1,41	1,18	1,31	1,07	1,23	1,03
150	1,36	1,26	1,21	1,29	1,00	1,24	1,19
160	1,87	1,19	1,29	1,35	0,95	1,14	1,13
170	1,42	1,32	1,07	1,27	1,17	1,09	1,05
180	1,05	1,28	1,28	1,35	1,24	1,00	1,21

Nr. IX. Hund ♀, 7000 g.

Zeit in Minuten	Leitungs-wasser per os 70 ccm	Dest. Wasser per os 70 ccm	0,3 %ige NaCl-Lösung 70 ccm per os	NaCl 0,21 g mit 10 ccm dest. Wasser per os	Rückstand d. Leitungs-wassers mit dest. Wasser 70 ccm per os	Rückstand d. Leitungs-wassers mit dest. Wasser 10 ccm per os	Dest. Wasser 35 ccm + Leitungs-wasser 35 ccm per os
0	1,54	1,45	1,37	1,74	1,54	1,73	1,54
10	1,73	1,89	1,02	1,64	1,69	1,65	1,76
20	1,64	1,56	1,68	1,46	1,41	1,42	1,27
30	1,43	1,73	1,42	1,58	1,38	1,44	1,89
40	1,43	1,52	1,55	1,62	1,58	1,79	1,58
50	1,62	1,39	1,47	1,75	1,76	1,65	1,67
60	1,76	1,51	1,38	1,69	1,82	1,44	1,50
70	2,58	1,43	1,99	1,45	2,14	1,58	1,49
80	3,95	1,20	3,75	1,32	3,15	1,61	2,37
90	10,24	1,82	8,95	1,83	6,22	1,73	4,96
100	5,13	1,27	4,83	1,49	4,07	1,92	5,03
110	3,84	1,45	3,12	1,85	3,51	1,41	3,42
120	2,14	1,36	3,91	1,26	2,19	1,65	2,07
130	1,95	1,41	1,92	1,71	2,34	1,46	1,52
140	1,74	1,52	1,74	1,55	1,68	1,38	1,78
150	1,83	1,32	1,54	1,63	1,85	1,42	1,66
160	1,46	1,26	1,62	1,84	1,72	1,59	1,42
170	1,71	1,41	1,47	1,72	1,57	1,61	1,41
180	1,59	1,33	1,56	1,21	1,39	1,35	1,73

Nr. X. Hund ♂, 7200 g.

Zeit in Minuten	Leitungs-wasser per os 72 ccm	Dest. Wasser per os 72 ccm	0,1 %ige NaCl-Lösung 72 ccm per os	Rückstand d. Leitungs-wassers mit dest. Wasser 72 ccm per os	Rückstand d. Leitungs-wassers mit 10 ccm dest. Wasser per os	Dest. Wasser per os 144 ccm	Dest. Wasser 36 ccm + Leitungs-wasser 36 ccm per os
0	1,83	2,04	2,24	1,86	2,13	2,05	1,96
10	2,07	2,13	1,92	1,71	1,95	2,13	1,85
20	1,91	1,92	1,53	2,04	1,85	1,96	2,03
30	2,31	1,87	1,96	1,92	1,79	1,87	1,54
40	1,87	1,62	2,02	1,76	1,83	1,91	1,84
50	1,92	1,45	1,73	1,85	1,92	1,75	1,62
60	2,23	1,39	1,86	1,71	1,65	2,07	1,59
70	3,14	1,83	1,53	2,45	1,73	1,62	1,99
80	5,63	1,72	1,42	3,23	1,81	1,52	2,75
90	9,41	1,62	1,38	7,55	1,76	1,31	3,72
100	4,92	1,78	1,90	3,59	1,83	1,25	4,12
110	3,18	1,35	1,72	3,13	1,77	1,72	2,44
120	2,95	1,29	1,58	1,98	1,91	1,92	1,45
130	2,03	1,72	1,86	1,75	1,65	1,42	1,76
140	1,84	1,53	1,72	1,64	1,78	1,39	1,83
150	2,15	1,71	1,59	1,78	1,54	1,47	1,75
160	1,93	1,27	1,63	1,46	1,63	1,85	1,65
170	1,76	1,48	1,47	1,58	1,88	1,29	1,51
180	1,72	1,63	1,82	1,49	1,91	1,76	1,37

Zeit in Minuten	Nr. V. Hund ♀, 7400 g. Dest. Wasser 74 ccm per os	Nr. VI. Hund ♂, 7800 g. Dest. Wasser 78 ccm per os	Nr. VII. Hund ♀, 6500 g. Dest. Wasser 130 ccm per os	Nr. VIII. Hund ♂, 6100 g. Dest. Wasser 122 ccm per os
0	2,04	2,13	1,52	1,12
10	1,92	2,35	1,38	1,23
20	1,73	2,41	1,18	1,07
	← per os gegeben →			
30	1,64	2,21	1,42	1,13
40	1,83	1,38	1,87	1,29
50	2,04	1,95	1,81	1,30
60	1,91	1,78	1,56	1,41
70	1,75	1,92	1,43	1,20
80	1,62	1,76	1,23	1,08
90	1,68	1,99	1,54	1,05
100	1,43	1,90	1,56	0,92
110	1,76	1,82	1,50	0,71
120	1,83	1,34	1,43	1,23
130	1,76	1,76	1,37	0,63
130	1,92	1,89	1,80	0,51
140	1,83	1,99	1,70	1,34
150	1,94	1,33	1,32	1,21
160	1,77	1,58	1,27	1,33
170	1,46	1,21	1,15	1,21
180	1,53	1,48	1,73	1,14
190	1,15	1,45	nicht bestimmt	1,31
200	1,56	1,78	» »	1,52
210	1,76	1,92	» »	1,57
220	1,34	1,86	» »	1,43
230	1,38	1,74	1,53	1,35
240	1,59	1,73	1,72	1,12
250	1,89	1,40	1,43	1,34
260	1,72	1,83	1,21	1,26
270	1,96	2,04	1,35	1,31
280	1,71	1,90	1,41	1,25
290	1,45	1,37	1,29	1,14
300	1,51	1,52	1,17	1,13
310	1,43	1,83	1,31	1,21
320	1,29	1,85	1,21	1,45
330	1,54	1,45	1,36	0,92
340	1,79	1,02	1,16	1,20
350	1,83	1,77	1,30	1,07
360	1,71	1,59	1,25	1,04
370	1,54	1,02	1,42	1,00
380	1,31	1,38	1,34	0,85
390	1,38	1,87	1,18	1,26
400	1,65	1,54	1,42	1,42
410	1,60	1,96	1,50	1,39

VI. Versuchsreihe.

Nr. IX. Hund ♀, 7000 g.

Zeit in Minuten	Leitungswasser 70 ccm in 70 Minuten intravenös injiziert	0,45 %ige Kochsalzlösung 70 ccm in 70 Minuten intravenös injiziert	Leitungswasser 70 ccm in 70 Minuten subkutan injiziert	0,45 %ige NaCl-Lösung 70 ccm in 70 Minuten subkutan injiziert
0	1,51	1,45	1,75	1,51
10	1,72	1,58	1,43	1,23
20	1,62	1,75	1,56	1,34
30	1,45	1,52	1,54	1,75
40	1,62	1,34	1,71	1,41
50	1,41	1,44	1,23	1,45
60	1,12	1,62	1,45	1,54
70	1,35	1,53	1,63	1,38
80	1,48	1,42	1,54	1,21
90	1,96	2,37	1,32	1,96
100	3,24	4.56	1,42	3,25
110	4,27	8.74	1,78	3,92
120	3,10	5,21	1,51	2,90
130	2,43	3,42	1,45	2,15
140	1,57	1,95	1,61	1,99
150	1,40	1,52	1,48	1,37
160	1,72	1,36	1,55	1,51
170	1,51	1,75	1,75	1,43
180	1,39	1,35	1,43	1,65

Nr. X. Hund ♂, 7200 g.

Zeit in Minuten	Leitungswasser 72 ccm in 50 Minuten intravenös injiziert	0,45 %ige Kochsalzlösung 72 ccm in 50 Minuten intravenös injiziert	Leitungswasser 72 ccm in 50 Minuten subkutan injiziert	0,45 %ige NaCl-Lösung 72 ccm in 50 Minuten subkutan injiziert
0	2,04	1,72	1,87	1,72
10	1,86	1,65	1,57	1,95
20	1,70	1,97	1,92	1,81
30	1,65	2,12	1,68	1,59
40	1,92	2,23	2,14	1,75
50	1,83	1,84	1,73	1,83
60	1,99	1,59	1,65	1,92
70	1,74	1,46	1,85	1,58
80	1,70	1,95	1,72	2,23
90	2,40	2,56	1,43	4,75
100	2,37	7,53	1,58	8,42
110	3,84	4,72	1,77	2,59
120	3,20	3,10	1,89	2,13
130	2,40	2,27	1,92	1,85
140	1,85	1,82	1,62	1,72
150	1,63	1,65	1,63	1,42
160	1,57	1,82	1,85	1,58
170	1,94	1,70	1,55	1,74
180	1,52	1,45	1,83	1,65

Nr. VII. Hund ♀, 6500 g.

(Körperwärme, sterilisiertes Leitungswasser.)

Zeit in Minuten	Leitungswasser 65 ccm in dem Zeitraum von 15 Minuten intravenös	Leitungswasser 65 ccm in dem Zeitraum von 70 Minuten intravenös	Leitungswasser 65 cmm auf einmal subkutan injiziert	Leitungswasser 65 ccm 7 mal in dem Zeitraum von 60 Min. subkutan
0	1,64	1,52	1,82 (Keine erhöhte Diurese!)	1,57 (Keine erhöhte Diurese!)
10	1,41	1,65	1,67	1,64
20	1,56	1,73	1,53	1,32
30	1,35	1,42	1,42	1,48
40	1,42 (Injektionszeitdauer 15 Min.)	1,59 (Injektionszeitdauer 70 Min.)	1,63 (Injektionszeit)	1,75 (Injektionszeitdauer 60 Min.)
50	0,58 (Harnverminderung!)	1,63	1,78	1,66
60	0,40	1,47	1,42	1,49
70	0,59	1,53	1,33	1,55
80	0,88	1,30	1,67	1,32
90	0,21	2,79 (Erhöhte Diurese!)	1,52	1,63
100	0,92	4,58	1,51	1,54
110	1,07	3,42	1,59	1,50
120	1,35	2,75	1,53	1,43
130	1,20	1,99	1,49	1,31
140	1,43	1,51	1,43	1,67
150	1,30	1,43	1,77	1,37
160	1,56	1,15	1,70	1,56
170	1,75	1,39	1,52	1,55
180	1,49	1,56	1,81	1,71

Nr. VIII. Hund ♂, 6100 g.

Zeit in Minuten	Leitungswasser 61 ccm in dem Zeitraum von 10 Minuten intravenös	Leitungswasser 61 ccm in dem Zeitraum von 60 Minuten intravenös	Leitungswasser 61 ccm auf einmal subkutan	Leitungswasser 61 ccm in 60 Minuten 6 mal subkutan
0	1,34	1,25	1,24	1,05
10	1,07	1,43	1,31	1,28
20	1,41	1,13	1,15	1,32
30	1,24	1,24	1,36	1,15
40	1,18 (Injektionszeit 10 Min.)	1,04 (Injektionszeitdauer 60 Min.)	1,19	1,37 (Injektionszeit 60 Min.)
50	0,29	1,12	1,26	1,21
60	0,90	0,95	1,30	1,04
70	0,72	1,07	1,26	1,29
80	1,03	1,58	1,33	1,31
90	1,15	2,75 (Erhöhte Diurese!)	1,05	1,17
100	1,32	4,27	1,24	1,24
110	1,24	3,21	1,12	1,31
120	1,27	2,15	1,25	1,22
130	1,34	1,63	1,16	1,07
140	1,13	1,41	1,34	1,16
150	1,25	1,32	1,27	1,10
160	1,31	1,15	1,35	1,29
170	1,22	1,27	1,21	1,34
180	1,11	1,31	1,37	1,01

Zeit in Minuten	Nr. IX. Hund, 7000 g. 3,2 ccm 10 %ige NaCl-Lösung in die Halsvene injiziert. Harnmenge	Nr. X. Hund, 7200 g. 3,4 ccm 10 %ige NaCl-Lösung in die Halsvene injiziert. Harnmenge	Nr. VII. Hund, 6500 g. 3 ccm 10 %ige NaCl-Lösung subkutan injiziert. Harnmenge	Nr. VIII. Hund, 6100 g. 2,8 ccm 10 %ige NaCl-Lösung subkutan injiziert. Harnmenge
0	1,32	2,10	1,32	1,14
10	1,50	1,75	1,15	1,23
20	1,24	1,92	1,05	1,35
30	1,57	1,73	1,00	1,20
	← Intravenös	injiziert →	← Subkutan	injiziert →
40	1,11	1,95	1,27	1,45
50	1,34	1,78	1,29	1,05
60	1,25	1,29	1,54	1,27
70	1,43	1,88	1,21	1,25
80	1,12	1,75	1,30	1,10
90	1,47	1,99	1,02	1,07
100	1,24	1,57	0,97	1,25
110	1,33	1,50	1,05	1,31
120	1,27	1,72	1,22	1,21
130	1,20	1,34	1,09	1,07
140	1,45	1,57	1,30	1,25
150	1,21	1,55	1,25	1,11
160	1,10	1,64	1,21	1,10
170	1,35	1,89	1,17	1,40
180	1,42	1,71	1,02	1,22

VII. Versuchsreihe.

Wasser auf 37° C erwärmt und in die Darmvenen injiziert.

Nr. XI. Hund ♀, 7800 g. Urethannarkose. 78 ccm Leitungswasser in die Darmvenen in 40 Min. injiziert.

Nr. XV. Hund ♀, 6500 g. Morphiumnarkose. 65 ccm dest. Wasser in die Darmvenen in 40 Min. injiziert.

Zeit in Minuten	Harn aus der rechten Niere	Harn aus der linken Niere	Gesamtharnmenge in 10 Min.	Zeit in Minuten	Blutdruck mm Hg	Gesamtharn aus Blasenkanüle
0	1,30	1,04	2,34	0	132	0,52
10	0,94	1,06	2,00	5	132	0,53
20	0,88	0,82	1,70	10	130	0,65
30	0,83	1,23	2,06	15	126	0,57
	← Beginn der Injektion →					→
40	0,91	1,04	1,95 (Injektionsdauer)	20	128	0,41 (Injektionsdauer)
50	0,86	0,87	1,73	25	124	0,40
60	1,05	0,96	2,01	30	122	0,40
70	0,71	0,85	1,56	35	124	0,30
80	0,91	1,01	1,92	40	120	0,39
90	1,80	1,65	3,45	45	118	0,27
100	3,74	4,21	7,95	50	122	0,21
110	2,42	2,13	4,55	55	120	0,20
120	1,52	1,68	3,20	60	118	0,11
130	1,45	1,56	3,01	65	114	—
140	1,04	0,93	1,97	70	120	0,03
150	1,11	1,04	2,25	75	123	—
160	1,05	0,83	1,88	80	118	—
170	1,00	1,15	2,15	85	112	—
180	0,82	0,97	1,79	90	110	—

Zeit in Minuten	Nr. VII. Hund ♀, 6500 g. Urethannarkose (Blasenkanüle) 65 ccm Leitungswasser in die Darmvenen injiziert.	Nr. VIII. Hund ♂, 6100 g. Urethannarkose (Blasenkanüle) 61 ccm Leitungswasser in die Darmvenen injiziert.	Nr. IX. Hund ♀, 7000 g. Urethannarkose (Blasenkanüle) 70 ccm Leitungswasser in die Darmvenen injiziert	Nr. X. Hund ♂, 7200 g. Urethannarkose (Blasenkanüle) 72 ccm Leitungswasser in die Darmvenen injiziert.
0	0,92	1,00	0,54	0,25
10	0,85	0,81	0,91	0,59
20	1,34	0,59	0,85	1,07
30	1,21	0,93	1,24	1,59
40	1,31	1,15	1,45	1,62
50	1,25	1,24	1,25	1,43
	← Beginn der Injektion →	← Beginn der Injektion →	→	→
60	1,43	0,96	1,10	1,21
70	1,10	1,23	1,32	1,37
80	1,05	1,12	1,07	1,04
90	2,34	1,27	1,52	1,22
100	4,71	1,05	1,34	2,00
	← Ende der Injektion →	← Ende der Injektion →		
110	6,59	2,00	2,28	3,84
120	5,15	4,80	4,08	4,45
130	3,43	7,14	4,95	3,37
140	1,87	3,21	3,42	2,15
150	1,21	1,94	1,53	1,25
160	1,02	0,98	1,01	1,05
170	1,35	1,18	1,33	1,13
180	1,41	1,25	1,41	1,45
190	1,53	1,31	1,09	0,92
Injektionszeitdauer	50 Min.	50 Min.	15 Min.	10 Min.

XIX.

Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut zu Tübingen.
(Vorstand Prof. Dr. Jacobj.)

13. Ein Beitrag zur Frage der mechanischen Beeinflussung der Blutzirkulation durch die Luftdruckerniedrigung im Höhenklima.

Von

Heinrich Nick,
Medizinalpraktikant.

(Mit 3 Abbildungen im Text.)

Im Jahre 1907 veröffentlichte Prof. Jacobj eine kleine Mitteilung[1]) über die Bedeutung der mechanischen Wirkungen des Luftdruckes auf den Organismus im Hinblick auf die therapeutische Verwendung des Höhenklimas in den Höhenkurorten.

Im Gegensatz zu der in dem großen Werke »Höhenklima und Bergwanderungen« von Zuntz[2]) und seinen Mitarbeitern ausgesprochenen Auffassung, daß die Bedeutung der mechanischen Wirkung des Luftdruckes für die Erklärung des Einflusses des Höhenklimas auf den Organismus nur ganz untergeordnet sei, die Höhenwirkung vielmehr fast nur auf der Verminderung des O-Partialdruckes und dem so entstehenden O-Hunger beruhe, vertritt Jacobj die Ansicht, daß in dem therapeutisch verwerteten Höhenklima es vor allem die mechanische Wirkung der Luftdruckerniedrigung sei, auf welche die, sowohl an den Gelenken, wie an dem Respirations- und am Zirkulationsapparat auftretenden therapeutisch wichtigen Veränderungen zurückzuführen sind. Er hat diese seine Auffassung schon damals durch einige Modellversuche, aber auch durch Versuche am lebenden Frosch gestützt. Auf die letzteren Versuche näher

1) Deutsch med. Wochenschr. 1907, Nr. 1.

2) Höhenklima und Bergwanderungen in ihrer Wirkung auf den Menschen, v. Geh. Rat Zuntz, Dr. Loewy, Müller, Caspari. Deutsches Verlagshaus Bong & Co., 1906.

einzugehen, wurde aber von ihm verzichtet, weil die mangelhafte Beschaffenheit der von ihm konstruierten, vom Mechaniker aber nicht sorgfältig genug hergestellten kleinen pneumatischen Kammer (sie schloß an verschiedenen Stellen zum Teil infolge Fehler im Messingguß nicht) ihm die gewonnenen Ergebnisse seiner Versuche nicht völlig einwandfrei erscheinen ließen, da durch auftretende Luftströmungen, Wasserverdunstungen und dergleichen, schwer zu übersehende Fehlerquellen entstehen konnten, und es damals nicht möglich war, diese Mißstände zu beseitigen.

Erst hier in Tübingen gelang es dem bekannten, vorzüglichen Universitätsmechaniker Albrecht, die Kammer in einen brauchbaren, gutschließenden Zustand zu versetzen.

So erschien es jetzt angezeigt, die von Jacobj vor sieben Jahren begonnenen Versuche von neuem aufzunehmen und den Einfluß auf die Zirkulation mit der von ihm seinerzeit bereits ausgebildeten Methode eingehender zu untersuchen und festzustellen, welche Erscheinungen sich an dem Zirkulationsapparat, zunächst an der Schwimmhaut des Frosches, durch unmittelbare Beobachtung der Gefäße und des Blutstroms derselben unter dem Einfluß einer akuten Luftverdünnung, sowie von Luftdruckschwankungen bei normaler und bei mehr oder weniger ausgeschalteter Gefäßregulation beobachten lassen. Auf dieser Grundlage konnte dann gehofft werden, Klarheit darüber zu gewinnen, inwieweit die tatsächlichen Verhältnisse am lebenden Körper sich mit den aus dem Schema Jacobjs abgeleiteten Wirkungseffekten der Luftdruckerniedrigung auf die Zirkulation in Einklang bringen lassen und als Belege für die Richtigkeit der von ihm vertretenen Auffassungen gelten können.

Versuchsanordnung.

Es ist selbstverständlich, daß, wenn unsere Versuche zu einwandfreien Ergebnissen führen sollten, zunächst unbedingt dafür Sorge getragen werden mußte, daß die Anordnung der Versuche keinerlei Momente enthielt, welche die Zirkulation auf andere Weise als durch direkte mechanische Einwirkung der Luftdruckerniedrigung auf Gefäß- und Zirkulationsapparat beeinflussen konnten. Es kam hier vor allem die von Zuntz bereits erwähnte Möglichkeit des Einflusses von sich unter der Verminderung des Luftdruckes in geschlossenen Räumen, ausdehnenden Gasen (Luft) in dem Tiere selbst in Betracht. Könnten doch wohl durch solche sich ausdehnenden Gase Druckwirkungen, sei es auf das Herz oder die Gefäße, entstehen, welche den Blutstrom recht erheblich zu verändern vermögen.

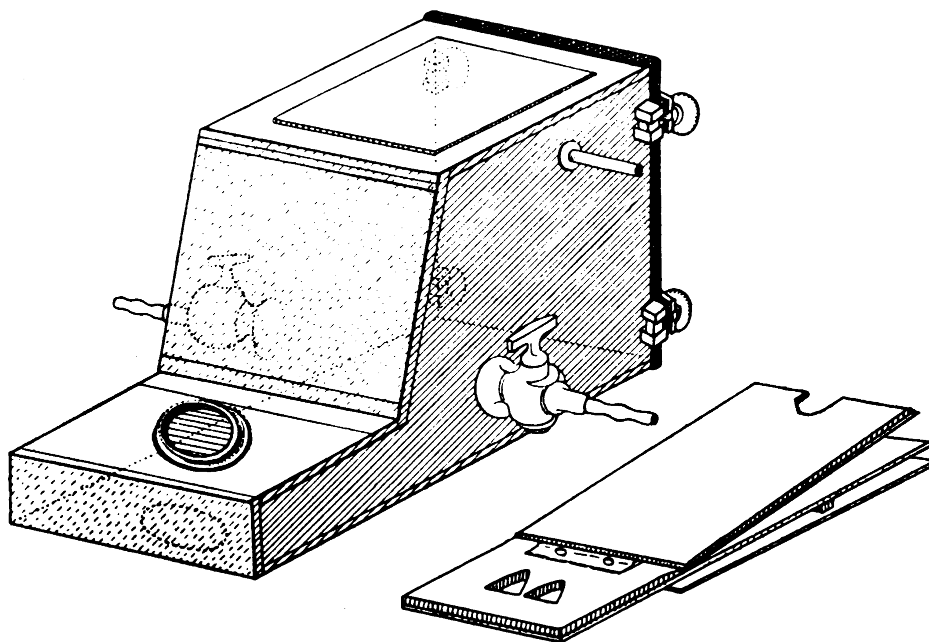
In dieser Hinsicht waren vor allem zu berücksichtigen die Lungen und der Darmkanal, sowie Falten in der Bauch- und Brusthöhle, in welchen abgeschlossene Luft sich fangen könnte. Um uns zu überzeugen, ob und wo nach dieser Richtung Störungen auftreten können, wurde ein durch Kurare eben bewegungslos gemachter Frosch auf einem Brette ausgespannt und nach Eröffnung der Bauch- und Brusthöhle unter eine Luftpumpenglocke gebracht. Als die Luft verdünnt wurde, zeigte sich sofort, daß eine bedeutende Blähung der Lunge eintrat, welche bei geschlossener Brusthöhle zweifellos einen Druck auf das Herz und die Vorhöfe, aber auch auf die Gefäße der Umgebung auszuüben vermochte. Dahingegen konnte eine Blähung des Magens oder des Darmkanals oder sonstige auf Ausdehnung von Gasen deutende Veränderungen in Brust- und Bauchhöhle, während der Luftverdünnung, obwohl wir zum Teil sehr starke Druckerniedrigungen, bis auf 150—200 mm Hg anwandten, nicht beobachtet werden. Ja wir haben auch bei zahlreichen später angestellten Versuchen in der pneumatischen Kammer stets darauf geachtet und niemals solche Aufblähung, auch nicht des Magens oder der Darmschlingen wahrgenommen. Da in dieser Richtung Störungen somit nur durch Blähung der Lunge zu erwarten waren, sonst aber in der Bauchhöhle keinerlei derartige Störungen zu befürchten standen, so führten wir bei unseren sämtlichen späteren Versuchen vor Beginn der Beobachtung die Exstirpation der Lungen aus und öffneten im übrigen die Bauchhöhle so weit, daß Luftblasen sich in derselben nicht fangen konnten; zudem wurde in der Regel der Frosch auf den Rücken gelagert, so daß die geöffnete Bauchhöhle frei vorlag. In den Fällen, wo wir eine Bauchlage nötig hatten, wurde bei dieser der Frosch auf ein gefenstertes Brett gelegt, dessen Öffnung das gesamte Gebiet der Bauchhöhle einnahm, so daß auch bei dieser Lage irgendeine Abschließung von Luftblasen im Innern der Bauchhöhle völlig ausgeschlossen war. Um ein Herabsinken und eine Zerrung der Eingeweide bei solcher Lagerung zu vermeiden, wurden diese durch einige Watteröllchen, welche mit physiologischer Kochsalzlösung befeuchtet waren, unterstützt.

Die Exstirpation der Lunge führten wir in folgender Weise aus. Nach Immobilisierung des Frosches durch Kurare wurde das Abdomen durch einen etwa 3 cm langen Schnitt neben der Mittellinie, um die in der Mittellinie verlaufende große Bauchvene zu schonen, unterhalb des Sternums eröffnet. Bei diesen, wie bei allen operativen Eingriffen wurde natürlich jede Blutung sorgfältig vermieden. Dann wurde das Sternum hochgehoben und unter Schonung der Gefäße

über dem Herzen entfernt, wobei der Herzbeutel sorgfältig vor Verletzungen geschützt wurde. Darauf wurde neben dem Herzen die Lunge vorsichtig hervorgezogen und links und rechts, etwa 2—3 mm vom Herzen entfernt, unterbunden und dann abgeschnitten, nachdem sie vorher mit einer vorn mit Korkplatten armierten Schieberpinzette im spitzen Winkel von der Lungenspitze zum Hilus hin zusammengedrückt und so möglichst blutleer ausgepreßt war. Dabei wurden Zerrungen der Lunge strengstens vermieden, da sonst die Herztätigkeit leicht ungünstig beeinflußt werden kann. Die Lungen näher am Herzen, als oben angegeben, zu unterbinden und abzuschneiden, ist nicht ratsam, da dann ebenfalls leicht eine Verlangsamung und Herabsetzung der Zirkulation durch Schädigung des Herzens eintritt. Es ist aber auch eine tiefere Unterbindung vollständig unnötig, da eine Blähung dieser 2—3 mm langen Stümpfe, wie wir uns immer wieder durch den Augenschein und durch besondere Versuche überzeugt haben, selbst bei sehr stark vermindertem Luftdruck nicht stattfindet. Um die Wirkung des verminderten Luftdruckes auf die Gefäße zu beobachten, benutzten wir die erwähnte kleine pneumatische Kammer, welche Jacobj seinerzeit in Göttingen nach seiner Angabe hatte anfertigen lassen, nachdem die Fehler derselben beseitigt waren, so daß bei meinen Versuchen der Apparat, auf 300 bis 400 mm Quecksilberdruck ausgepumpt, diesen Druck während der in Frage kommenden Versuchszeiten stets konstant und gleichmäßig hielt. Folgende schematische Zeichnung (Fig. 1) möge die kleine pneumatische Kammer, deren Länge 190 mm, Breite 85 mm, Höhe am Fußteil 30 mm, am Kopfteil 105 mm betrug, zur Anschauung bringen.

Die Kammer ist, wie man sieht, so konstruiert, daß der Frosch überall frei darin liegt und nirgends einen Druck von seiten der Wände erfährt. Eine in der oberen Deckenwand angebrachte Glasscheibe, die mit Gummi luftdicht schließend eingefügt ist, gestattet Beobachtung der Lagerung des Tieres während des Versuches und die Kontrolle des Herzens, der Därme und der Lungenstümpfe, welche sich mit einer kleinen elektrischen Handlampe so beleuchten lassen, daß etwaige Veränderungen an ihnen kontrolliert werden können. Geöffnet wird diese Kammer durch Entfernung der hinteren Wand, welche ganz abnehmbar ist und durch vier Gelenkschrauben sich an die hinteren Kanten der Seitenwände andrücken läßt. Einen absolut luftdichten Verschluß ermöglicht dabei eine dicke elastische Gummiplatte, welche auf der Rückwand anliegend gegen die Wände der Kammer durch die Schrauben gepreßt wird. Bei der mikroskopischen Betrachtung der Gefäße verwendeten wir

nur die Gefäße der Schwimmhaut. Der Frosch wurde so gelagert, daß die Schwimmhaut in den vorderen flachen Teil der Kammer zu liegen kam, und zwar der zu beobachtende Teil zwischen die beiden dort an Decke und Boden befindlichen Spiegelglasfenster. Durch ein Ansatzrohr an der hohen Seitenfläche des Kastens konnte mit einer Wasserstrahlluftpumpe, verbunden mit Manometer, der Kasten ausgepumpt werden. Im Laufe unserer Untersuchungen erwies sich diese Kammer, wie bereits erwähnt, als vollständig luftdicht schließend. Ich erwähne dies nochmals, weil bei den früheren Versuchen Jacobj



Figur 1.

Bedenken kamen, da durch Verdunstung, Abkühlung, Luftströmung und dergleichen bei nicht völligem Schluß der Kammer Nebenwirkungen auf die Zirkulation nicht völlig ausgeschlossen erschienen, welche bei der jetzigen Anordnung in der Tat ausgeschlossen sind, da wir zudem durch Einlegen feuchter Watte die Luft im Kasten mit Wasserdampf stets gesättigt hielten.

Der bewegungslos kurarisierte Frosch wurde nach der oben angeführten Operation und Öffnen der Bauchhöhle auf das in der Abbildung dargestellte kleine Brett gelagert, welches am Fußende zwei dreieckige Ausschnitte hatte, über welchen die Schwimmhäute beider Pfoten auf einem Korkbelag mit feinen Nadelspitzen so befestigt werden konnten, daß die Gefäße mit dem Mikroskop sich

beobachten ließen, ohne daß sie gedehnt uud so etwa in ihrer Füllung oder Entleerung oder sonst in der Blutzirkulation beeinflußt wurden. Das Brettchen war so schmal, daß es in der Kammer nach Belieben seitlich verschoben werden und so bald die Schwimmhäute der einen, bald der anderen Pfote in den mittleren Fensterteil der Kammer gebracht werden konnten. Dabei waren die Ausschnitte unter den Schwimmhäuten so groß, daß bei faltenloser Ausspannung derselben sich doch unter der Schwimmhaut oder an den Zehen Luftblasen, welche unter Verdünnung der Luft sich hätten ausdehnen können und so durch einen Druck auf die Gefäße falsche Resultate vorzutäuschen vermochten, nicht ansammeln konnten. Das Brettchen, auf dem der Frosch gelagert wurde, ermöglichte außerdem durch ein Scharnier in der Mitte, das Tier bald in horizontaler Lage, bald aber mit hochgelagertem Oberkörper zu beobachten und im letzteren Falle ein Wirksamwerden des hydrostatischen Druckes auf die Gefäße der Schwimmhaut zu ermöglichen.

Wie schon früher von Jacobj es geschehen, so muß auch hier besonders darauf hingewiesen werden, daß am normalen Tier der Nachweis von Veränderungen am Zirkulationsapparat unter dem Einfluß akut und kurze Zeit verminderten Luftdrucks meist nicht so leicht unmittelbar zur Beobachtung gebracht werden kann, weil der Organismus, der Neigung zu Erweiterung der arteriellen Gefäße einzelner Gebiete, welche sich infolge der Luftdruckverminderung geltend macht, in seinem Bestreben, die Blutverteilung zu regulieren, durch den Gefäßnervenapparat entgegenwirken wird. So mußte damit gerechnet werden, daß sich Veränderungen bei intaktem Regulationsvermögen eventuell erst nach längerer Zeit und in wenig auffallender Weise zeigen würden, nämlich erst dann, wenn endlich mit der Ermüdung des regulierenden Apparats die Anpassung nicht mehr in vollkommener Weise erfolgt. Wollte man also Veränderungen in der Zirkulation bei vermindertem Luftdruck in prägnanterer Weise schnell und sicher zur Beobachtung bringen, so mußte dahin gestrebt werden, die Regulation in ihrer Wirkung auszuschalten oder doch so weit abzuschwächen, daß der Effekt der Luftdruckerniedrigung auf die Gefäße deutlich hervorzutreten vermochte. Bei einer solchen Ausschaltung der Regulation entstand aber die Schwierigkeit, daß, wenn alle Gefäße vollständig oder auch nur zu weitgehend zur Erschlaffung gebracht werden, der Blutdruck so stark absinkt, daß bei der dann nur noch vorhandenen geringen Spannung der Arterien und dem nun gleichzeitig ungenügend werdenden Rückstrom und der unvollständigen Füllung des Herzens dieses in den Arterien selbst

einen Druck, welcher durch den Luftdruck wesentlich verändert werden könnte, nicht mehr zu unterhalten vermag, mithin unter solchen Bedingungen der Effekt einer Luftdruckänderung auf die Gefäße nur noch sehr schwach ausfallend nicht mehr sichtbar hervortritt.

Wir haben nun die Regulation auf verschiedenem Wege auszuschalten versucht, und es kamen für uns dabei vor allem zwei pharmakologische Mittel in Frage, nämlich einerseits das Kurare, welches in richtiger Dosierung imstande ist, ohne wesentliche Schädigung des Herzens die Nervenenden der Gefäßmuskulatur zu lähmen, und andererseits das Veronal, welches die Kapillaren zur Erschlaffung bringt und dadurch den im Kapillarnetz liegenden Widerstand auszuschalten erlaubt. Wie wir sehen werden, gelingt es mit diesen beiden Mitteln in der Tat, Bedingungen zu setzen, unter welchen ein sichtbares Hervortreten der Luftdruckwirkung verschiedener Art und Stärke auf die Gefäße und den Blutstrom sich ermöglichen läßt.

Methode zur Ausschaltung der Regulation der Gefäße durch Kurare.

Das Kurare wurde in zwei Formen angewandt, entweder in der von Jacobj angegebenen Papierblättchenform oder als Lösung. Die Herstellung der Blättchen gestaltete sich folgendermaßen:

Ein bestimmtes Quantum Kurare wurde mit möglichst wenig heißem Wasser mehrmals ausgezogen, noch heiß filtriert und das Filtrat auf dem Wasserbad zu einer konzentrierten Lösung eingedampft; die Lösung wurde nach dem Erkalten nochmals filtriert. Auf einem Stück besten neutralen Filtrierpapiers wurde ein nicht zu großes Quadrat von bestimmter Größe genau ausgemessen, um die Ränder des Quadrats geschmolzenes Paraffin aufgetragen und die Fläche so abgegrenzt, um ein Überfließen und Einsaugen der Lösung über die Begrenzung beim Bestreichen zu vermeiden. Vor der Benetzung mit der Lösung wurde das Papier mit Nadeln horizontal ausgespannt. Nunmehr wurde mittels einer Pipette mit feiner Spitze, welche die Lösung nur langsam ausfließen ließ, das abgegrenzte Papier mit der Lösung so getränkt, daß eine gleichmäßige Benetzung des Quadrats zustande kam, ohne daß jedoch auf dem Papier Tropfenbildung eintrat. Das Papier wurde, sobald es gleichmäßig durchfeuchtet war, im Vakuumexsikkator getrocknet, nach dem Trocknen wieder neue Lösung aufgestrichen, wieder getrocknet und so fort, bis die gesamte Lösung von dem Papier aufgenommen war, worauf es dann im Exsikkator bis zum völligen Trocknen verblieb. Zum Gebrauch wurde die getränkte Fläche in kleinere Quadrate von bestimmter Größe zerschnitten, so daß nun jedes Blättchen eine bestimmte Kuraremenge enthielt. Diese Kurareblättchen wurden in einem Gläschen über Chlorkalzium in gut verschlossenem Glase aufbewahrt. Die von uns zunächst verwendeten Kurareblättchen z. B. waren so hergestellt, daß sie bei einer Seitenlänge von 6 : 6 mm den löslichen Teil von 0,39 mg Kurare

enthielten. Solche Kurareblättchen haben vor der Kurarelösung den Vorteil, daß sie, gut trocken gehalten, länger haltbar sind als die Lösungen. So zeigten von uns über Chlorkalzium aufbewahrte Blättchen noch nach mehreren Wochen keine merkliche Abnahme ihrer Wirksamkeit. Außerdem erlauben dieselben eine sicherere, handlichere und genauere Dosierung als die Lösung. Es entwickelt sich aber andererseits die Wirkung nicht so schnell und läßt sich durch Entfernen der Blättchen oder Einführen weiterer Blättchen auf einer bestimmten Höhe erhalten, auch allmählich abschwächen oder verstärken, was gelegentlich von Vorteil war.

Die Blättchen wurden den Fröschen durch einen Einschnitt am Kopf in den Rückenlymphsack möglichst tief mit einer Pinzette eingeschoben und dort tunlichst flach so ausgebreitet, daß mehrere Blättchen nicht aufeinander oder zu nahe der Wirbelsäule zu liegen kamen, da, wie sich zeigte, durch letzteres eine stärkere Beeinflussung des Rückenmarks eintreten kann, die sich dann im Versuch eventuell durch Reflexsteigerung recht störend geltend zu machen vermag.

Um einen Frosch völlig bewegungslos zu machen, so daß auch bei starken Strömen vom Nerven aus keine Muskelzuckung sich auslösen ließ, waren ungefähr 1,6 mg Kurare pro 10 g Frosch, d. h. vier Blättchen oder etwa 0,15 ccm einer 1%igen Lösung nötig. Auch ergab sich, daß die Gefäßregulation bei diesen motorisch völlig lähmenden Dosen noch vollständig vorhanden war, da die Gefäße sich auf den gleichen Reiz wie bei eben wirksamer Kurarisierung in gleicher Weise verengerten. Bei den oben genannten Gaben Kurare war die motorische Lähmung nach etwa 25 Minuten vollständig. Dabei machte sich aber zwischen dem in Form von Blättchen gegebenen Kurare und dem als Lösung gegebenen in der Art des Eintretens der Wirkung ein Unterschied bemerkbar, den wir wohl als Folge der verschiedenen Resorptionsbedingungen bei den beiden Applikationsformen aufzufassen haben. Nach Blättchenapplikation traten neben der beginnenden Lähmung gelegentlich Zuckungen in den Muskeln der Extremitäten auf, die auf einer Reflexsteigerung im Sinne der Strychninwirkung offenbar beruhen, da diese Zuckungen nach Durchschneidung des Ischiadicus sofort verschwanden, besonders heftig aber dann auftraten, wenn die Blättchen absichtlich über die Wirbelsäule gelegt wurden. Es traten aber solche Zuckungen auch selbst gelegentlich auf, wenn die Blättchen in den Bauchlymphsack eingelegt waren.

Um nach eben vollständiger motorischer Lähmung auch die Regulation der Gefäße noch auszuschalten, genügte meist das Einlegen weiterer zwei bis drei Kurareblättchen oder eine Injektion von 0,08—0,12 ccm einer 1%igen Lösung. Je nach der Größe dieser weiteren Gabe ließen sich alle Grade von leicht herabgesetzter bis zu eben völlig ausgeschalteter Gefäßregulation erzielen. Noch stärkere Gaben zu geben, war nicht zweckmäßig, da sich schon bei den genannten größeren Gaben häufig eine beginnende Schädigung des Herzens bemerkbar machte, die bei weiterer Steigerung der Dosis sogar zu völligem Stillstand der Zirkulation in der Schwimmhaut gelegentlich führte.

Die Wirkung auf die Nervenendapparate der Gefäßmuskeln war im Verhältnis zu derjenigen auf die Nervenendapparate der quergestreiften Muskeln eine ziemlich schnell eintretende und vorübergehende, sie hielt sich

im Durchschnitt $1^{1}/_{2}$ Stunden auf ihrer Höhe und ging dann langsam im Laufe einer weiteren Stunde zurück, während die mit den oben angegebenen Gaben, 1,6 mg pro 10 g Tier, bewirkte motorische Lähmung der quergestreiften Muskeln mehrere Tage anhielt.

Die Kontrolle der Insuffizienz der Regulation der Arterien, d. h. des Lähmungszustandes der Gefäßnervenenden, geschah durch galvanische Reizung des Ischiadicus oder des Rückenmarkes selbst, unter gleichzeitiger Beobachtung der Wirkung der Reizung auf die Arterien unter dem Mikroskop. Nur bei den ersten Versuchen reizten wir vom Nerven aus, indem wir bei Bauchlage des Frosches den Ischiadicus freilegten. In späteren Versuchen wurde nur noch vom Rückenmark aus gereizt, wobei der Rückenlymphsack in der Medianlinie geöffnet und zwei feine Stahlnadeln je zwischen zwei Wirbeln 1—2 mm tief in dem untersten Teile des Rückenmarkkanals eingeführt wurden. Durch Kontrollversuche wurde festgestellt, daß bei der gewählten Art der Rückenmarksreizung im unteren Abschnitt eine Veränderung der Herztätigkeit etwa durch Stromschleifen auch bei starker Reizung tatsächlich nicht zustande kommt. Vor der Reizung vom Ischiadicus hatte diese Art Reizung noch den wesentlichen Vorteil, daß Blutverluste aus den den Ischiadicus begleitenden Gefäßen oder eine Kompression derselben durch die Elektroden ausgeschlossen war, und daß zur Reizung der Frosch aus der Kammer nicht herausgenommen zu werden brauchte, sondern ohne Änderung der Lage, in welcher die Schwimmhaut bisher beobachtet war, gereizt werden konnte.

Ein Unterschied in der Wirkung der Reizung auf die Gefäße war bei den beiden Arten der Reizung nicht zu konstatieren.

Um über die Wirkung des Kurares auf die Nervenendapparate der Gefäßmuskulatur genau orientiert zu sein, reizten wir zunächst ungefähr zehn Minuten nachdem das Kurare gegeben worden war und beobachteten die Wirkung auf die Gefäße, bevor noch die Wirkung des Kurares auf die quergestreifte Muskulatur voll eingetreten war. Wir fanden hier, daß sich noch eine Verengerung der Arterien der Schwimmhaut beobachten ließ bei einem faradischen Strom aus einem Element von 1,4 Volt bei einem Rollenabstand von durchschnittlich 40 cm. Diese unterste Grenze war bei den einzelnen Fröschen etwas verschieden, wechselte aber nur unbedeutend, d. h. um wenige Zentimeter Rollenabstand. Dann wurde der Rollenabstand, bei dem eben noch oder eben nicht mehr Verengerung eintrat, bei voll entfalteter Kurarewirkung bestimmt. Als völlig aufgehoben betrachteten wir die Regulation, wenn bei einem Rollenabstand von etwa 20 cm oder weniger keinerlei Reaktion mehr eintrat, als intakt dagegen, wenn bei einem Rollenabstand von etwa 30 cm und mehr starke Verengerung der Arterien eintrat, mehr oder weniger abgeschwächte Wirkung, welche zwischen diesen Grenzen lag, wurde im Sinne mehr oder weniger herabgesetzter Regulationsfähigkeit betrachtet.

Der Effekt der Reizung äußert sich an den Gefäßen der Schwimmhaut immer erst etwa 5—15 Sekunden nach Beginn der Reizung bei normaler Reaktionsfähigkeit durch starke Verengerung der Gefäße, die bei kleineren Arterien bis zum völligen Verschwinden gehen kann. Dabei wird die Fortbewegung der Blutsäule stockend und ungleichmäßig.

In weniger deutlichen Fällen, besonders bei schwachen Strömen oder

bei starker Kurarewirkung, tritt nur eine Aufhellung der Arterie durch Verschmälerung der Blutkörperchensäule ein.

Wichtig ist noch, daß bei erhaltener Regulation die Arterien in ihrem Kaliber schon an sich geringe Schwankungen zeigen, besonders dann, wenn der Frosch noch imstande ist, spontane, wenn auch nur schwache Bewegungen auszuführen. Deshalb war es nötig, wenn die Wirkung des verminderten Luftdrucks auf die Gefäße bei noch zum Teil oder völlig erhaltener Regulation untersucht werden sollte, die Spontanbewegungen durch entsprechende Gaben Kurare wirklich auszuschalten, um eine Beeinflussung der Gefäße, unabhängig vom Luftdruck, im oben ausgeführten Sinne möglichst auszuschließen. Bei sehr stark herabgesetzter oder völlig ausgeschalteter Regulation war an demselben Frosch der Blutstrom in den Arterien stets etwas langsamer und dunkler und das Kaliber der Arterien stets etwas weiter als am selben Tier bei noch erhaltener Regulation.

Bei allen Versuchen, bei denen der Luftdruck in der Kammer vermindert wurde, handelt es sich um eine Verminderung von 300—340 mm Hg., d. h. um einen Luftdruck von etwa 430—400 mm Hg. Wo eine andere Luftverdünnung benutzt wurde, ist dies besonders bemerkt.

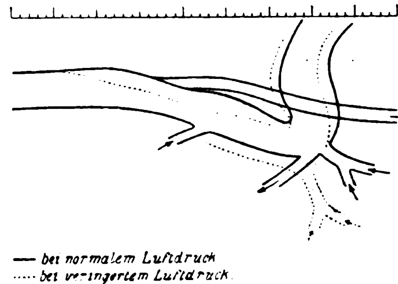
Ergebnisse der Versuche.

Betrachten wir nun die Ergebnisse, welche unsere mit den oben angeführten Versuchsanordnungen und Hilfsmitteln ausgeführten Versuche erzielt haben, so konnten wir zunächst konstatieren, daß unter den verschiedensten Versuchsbedingungen sich Veränderungen am Gefäßapparat und in der Blutzirkulation nach schneller Herbeiführung einer Druckverminderung um 300—340 mm Hg in den Fällen, in denen die Arterien noch einen gewissen Tonus besaßen, so gut wie regelmäßig konstatieren ließen, wennschon bisweilen die Erfolge nicht sehr augenfällig waren.

In einigen Versuchen, bei welchen die Aufmerksamkeit besonders auf das Allgemeinverhalten der Gefäße gerichtet wurde, konnte z. B. beobachtet werden, daß bei stark geschlängelten Venen die Lage des Gefäßes, seine Krümmung, sowie der Strom in denselben mit der Druckverminderung sofort sich änderte, und zwar in dem Sinne, daß z. B. eine solche Venenschlinge während des Auspumpens aus ihrer gekrümmten in eine mehr gestreckte Lage überging, um bei Herstellung des Normaldruckes wieder aus der flachen in die ursprünglich stärkere Krümmung zurückzukehren, genau wie ein gekrümmter Schlauch, der sich bei stärkerer Füllung streckt und analog der Bewegung des hohlen luftleeren Aneroidbarometerbogens, der sich bei Luftdruckverminderung ebenfalls streckt. Als Beispiel

möge dies die beifolgende Figur 2, welche genau nach der Natur gezeichnet wurde, veranschaulichen.

Ferner wurde z. B. bei einem Tiere, welches sehr schlechte Zirkulation hatte, die Beobachtung gemacht, daß sich wiederholt bei Luftdruckerniedrigung der Strom in einer Kollateralvene umkehrte, um mit der Herstellung des normalen Druckes wieder die ursprüngliche Richtung anzunehmen, ja es gelang in zahlreichen Fällen, eine durch Aufhebung der Gefäßregulation zum Stillstand gelangte Zirkulation durch abwechselnde Luftdruckerniedrigung und Einschaltung des normalen Druckes oder durch abwechselnde Verminderung unter und Steigerung des Luftdrucks über die Norm um 200 mm Hg mit Hilfe einer Saug- und Druckpumpe, wieder für längere Zeit herzustellen, oder, falls die Zirkulation nur sehr herabgesetzt war, dieselbe zu beschleunigen, wobei auch die Farbe des Blutes wieder heller wurde, während nach Aufhören dieser Manipulation der Blutstrom wieder zum Stocken kam. Es dürften schon alle diese Erscheinungen beweisen, daß die Luftdruckschwankung einen Einfluß auf die Zirkulation zu gewinnen vermag. Auch ohne Anstellung besonderer Messungen gewannen aber auch die verschiedensten Beobachter, welchen wir solche Versuche vorführten, sogleich den Eindruck, daß Veränderungen im arteriellen und venösen Blutstrom, teils mit Rücksicht auf die Stromgeschwindigkeit, teils hinsichtlich der Dichte der Blutkörperchensäule in den Gefäßen, und ebenso Schwankungen in dem Kaliber der Gefäße auftreten, und daß sich diese jedesmal, unmittelbar an die Luftdruckveränderung anschließend, bei gleichem Druckwechsel in gleichem Sinne wiederholen.



Figur 2.

Die so zunächst oberflächlich konstatierten Änderungen an den Schwimmhautgefäßen des Frosches ließen aber kein richtiges Verständnis des inneren Zusammenhanges der Erscheinungen gewinnen. Auch war von vornherein zu erwarten, daß bei Verschiedenheiten des Tonus der Arterien und ihrer nervösen Regulation, sowie bei der verschiedenen Verteilung des Blutes im Körper bei horizontaler Lage oder Hochlagerung des Oberkörpers in den verschiedenen Versuchen, sich die Verhältnisse des Blutstromes und seiner Beeinflussung sehr verschieden gestalten. Da zudem eine gleichzeitige scharfe Beobachtung geeigneter Arterien und Venen nebeneinander in einem Bilde

nur selten möglich war, so mußte man suchen, aus einer großen Zahl von Einzelbeobachtungen unter Berücksichtigung der jeweils vorliegenden Bedingungen, einen Einblick zu gewinnen. So wurde in zahlreichen Fällen, wo sich im Gesichtsfeld eine besonders gut gelagerte Arterie oder Vene fand, nur diese in ihrem Verhalten genauer und zwar, mit dem Okularmikrometer messend, während wiederholter Luftdruckänderung und Rückkehr zum Normaldruck kontrolliert und dabei gleichzeitig die verschiedenen, die Zirkulation und den Arterientonus durch nervöse Regulation beeinflussenden Faktoren, wie sie sich durch die Lagerung des Tieres mehr oder weniger weitgehende Ausschaltung des Nerveneinflusses auf die Gefäße mittels Kurarisierung, eventuell durch Blutentziehung oder Erschlaffung der Kapillaren mit Veronal herstellen ließen, notiert. Nur in einzelnen Fällen gelang es, in dieser Weise Arterie und Vene gleichzeitig zu beobachten. Aus den so gewonnenen zahlreichen Versuchsprotokollen mögen, des Raumes wegen, vor allem die letzteren als Beispiele wiedergegeben sein.

Wenn schon diese nicht alle Erscheinungen so zu veranschaulichen vermögen, wie sie sich uns beim Überblick über das gesamte Versuchsmaterial darstellten, und wir sie in der Besprechung zusammenfassend darstellen werden, so dürften aus ihnen doch die wichtigsten Tatsachen ersichtlich sein.

a) Veränderungen an den Arterien.

Hinsichtlich des Verhaltens der Arterien ergaben unsere Versuche an mit Kurare immobilisierten Fröschen, aber **bei noch erhaltener Gefäßregulation,** daß bei Luftdruckerniedrigung in der Regel zunächst nach einer halben bis einer Minute eine meßbare Verengerung der Arterie von kurzer Dauer unter Aufhellung ihres Inhaltes, dann entweder eine ein bis zwei Minuten anhaltende Erweiterung über die Norm eintrat, und sich dann das Gefäß auf eine meßbar nicht wesentlich von der ursprünglich normalen abweichenden Mittelweite einstellte oder sofort aus der ersten Verengerung in diese Lage zurückkehrte und in derselben verharrte. Bei Wiederherstellung des normalen Druckes zeigte dann die Arterie gelegentlich zunächst eine geringe Erweiterung und Dichterwerden der Blutkörperchensäule mit folgender Rückkehr zur normalen Mittelstellung. Meist kehrte sie einfach zur Norm zurück. Als Beispiel für diesen Vorgang mögen folgende Protokolle dienen.

Versuch 1.

Rana temporaria erhält 10 Blatt Kurarepapier = 4 mg Kurare. Präparation des Tieres.

Regulation noch erhalten.

Horizontale Lagerung in der Kammer.

	Arterie (in Mikrometerteilstrichen gemessen)		Vene (in Mikrometerteilstrichen gemessen)	
Normaler Luftdruck	4		6	
Verminderter Luftdruck				
sogleich	3	Stoßweises Vorrücken des Stromes, Färbung heller	5	Strom langsamer
nach 2 Minuten	3	Strom etwas schneller	5	Strom schneller
nach 7 Minuten	4		—	
Normaler Luftdruck	$4^1/_2$	Füllung scheint zuzunehmen.		
später	4			

Versuch 2.

Derselbe Frosch wie bei Versuch 1.

Regulation erhalten. Zirkulation gut.

Horizontale Lagerung in der Kammer.

		Arterie (in Mikrometerteilstrichen gemessen)	Vene (in Mikrometerteilstrichen gemessen)	
5 Uhr 20:	Normaler Druck	4	5	
6 » :	Verminderter Druck	3	6	Strom verlangsamt
6 » 2 :		5	5	
6 » 7 :		4	5	

Versuch 3.

11,00 Uhr: 30 g schwere Rana temporaria erhält 0,3 ccm einer 1 %igen Kurarelösung in den Seitenlymphsack injiziert.

Präparation des Tieres. Regulation erhalten.

Frosch in der Kammer hochgelagert.

		Arterie (in Mikrometerteilstrichen gemessen)	Vene (in Mikrometerteilstrichen gemessen)
12 Uhr :	Normaler Druck	4	$4^1/_2$
12 » 1:	Verminderter Druck	3	$4^1/_2$
12 » 5:		4	$4^1/_2$
12 » 6:	Normaler Druck	4	$4^1/_2$

Da die Regulationsschwankungen bei unserer $^1/_2$ Minute beanspruchenden Druckerniedrigung schon sofort oder nach $^1/_2$ Minute beginnen und bereits nach wenigen Minuten Wiedereinstellung zur

Norm erfolgt ist, bei einer großen pneumatischen Kammer aber die Herstellung der Luftverdünnung längere Zeit erfordert, so wird sich damit vielleicht auch erklären lassen, warum Loewi[1]) bei seinen Versuchen keine Zirkulationsänderung konstatieren konnte.

Ein wesentlicher Unterschied im Verlauf der Erscheinung bei Horizontal- oder Hochlagerung des Oberkörpers konnte nicht konstatiert werden.

Wurde durch die Kurarisierung **das Regulationsvermögen herabgesetzt,** so war die Verengerung der Arterien unmittelbar nach der Luftdruckverminderung schwächer ausgebildet oder fehlte ganz, dahingegen trat die folgende Erweiterung zwar häufig schwächer, aber dafür anhaltender hervor und blieb, wenn auch kleine Schwankungen des Kalibers folgten, als solche bestehen. Bei Wiederherstellung des Normaldrucks sah man dann diese Erweiterung langsam zur Norm zurückkehren. Einmal wurde eine vorübergehende Verengerung unter die Norm bemerkt, wie dies das nachfolgende Protokoll veranschaulicht.

Versuch 4.

Rana temporaria: Regulation herabgesetzt, aber nicht vollständig ausgeschaltet.

Horizontale Lagerung in der Kammer.

	Arterie	(in Mikrometerteilstrichen gemessen)
Normaler Luftdruck:	4	Pulsationen im Strom sichtbar
Verminderter Luftdruck:		
sogleich	5½	Strom etwas langsamer, Pulsationen deutlicher
nach 40 Sekunden	3	Strom wieder etwas schneller
nach 1 Minute	6	Vorwärtsbewegung ungleichmäßig stockend, zeitweise rückläufig. Färbung der Blutsäule dunkler. Grenzen derselben unscharf.

Dieser Zustand bleibt während längere Zeit dauernder Luftverdünnung bestehen.

Normaler Luftdruck:

sogleich plötzliche Verengerung der Arterie. Hellere Färbung und leichte Beschleunigung des Stromes.

Nach 30 Sekunden sind die Verhältnisse wieder wie vor der Luftverdünnung.

1) Dr. Loewi, Respiration und Zirkulation bei Änderung des Luftdruckes. Berlin 1895, S. 108 ff.

Versuch 5.

9,45 Uhr: Rana temporaria erhält $1/2$ ccm Kurarelösung in den Seitenlymphsack injiziert.

Präparation des Frosches. Verwendung zu Luftdruckversuchen.

Hochlagerung in der Kammer.

7,30 Uhr: Bei Rollenabstand 24 leichte Verengerung der Arterien.

Regulation herabgesetzt.

		Arterie	Vene	
		(in Mikrometerteilstrichen gemessen)		
7,35 Uhr:	Normaler Druck:	$5^1/_2$	$8^1/_2$	
7,37 »	Verminderter Druck:	$5^1/_2$	$8^1/_2$	
7,40 »		$6^1/_2$	$8^1/_2$	Kaliber bleibt so bis
7,49 »		$6^1/_2$	$8^1/_2$	
7,50 »	Normaler Druck:	$5^1/_2$	$8^1/_2$	

Bei Rollenabstand 27 leichte Verengerung der Arterien.

Regulation bessert sich.

8,00 Uhr:	Normaler Druck:	$5^1/_2$	8
8,00 »	Verminderter Druck:	4	$7^1/_2$
8,03 »		$5^1/_2$	8
8,04 »		$6^1/_2$	$8^1/_2$
8,05 »		$6^1/_2$	$7^1/_2$

Dann normaler Druck und Rückkehr zur Norm.

War endlich **die Regulation** durch das Kurare wirklich **völlig ausgeschaltet**, so daß auf Reizung vom Rückenmark oder Nerv aus keine Verengerung der Arterie mehr zu bemerken war, so kam es unter dem Einfluß der Luftdruckerniedrigung meist nur zu einer allmählich zunehmenden Erweiterung, die aber bis 20 und 30% der ursprünglichen Weite betragen konnte und bei Rückkehr zum Normaldruck entweder völlig zur Norm oder aber unter Zurücklassung einer schwachen Erweiterung zurückging, wie folgender Versuch zeigt.

Versuch 6.

9,45 Uhr: Rana temporaria $1/2$ ccm 1%ige Kurarelösung in den Seitenlymphsack injiziert. Präparation.

10,11 » Bei Reizung mit Rollenabstand 15 keine Verengerung der Arterien. Regulation ausgeschaltet.

10,15 » Hochlagerung in der Kammer.

		Arterie.	Vene.	
10,50 »	Normaler Druck:	5	$6^1/_2$	
11,10 »	Verminderter Druck:	$5^1/_2$	$6^1/_2$	bleibt so bis
11,30 »	Normaler Druck:	5	6	

		Arterie.	Vene.	
	Neue Einstellung:	$5\frac{1}{2}$	$6\frac{1}{2}$	
11,40 Uhr:	Normaler Druck:	$5\frac{1}{2}$	$6\frac{1}{2}$	
	Verminderter Druck:	5	6	
11,43 »		$5\frac{1}{2}$	$5\frac{1}{2}$	bleibt so bis
11,53 »		6	$5\frac{1}{2}$	» » »
12,00 »		6	$6\frac{1}{2}$	» » »
12,01 »		$6\frac{1}{2}$	$6\frac{1}{2}$	
12,10 »		6	6	
	dann normaler Druck:			
12,12 »		6	$6\frac{1}{2}$	

b) Veränderungen an den Venen.

An den Venen konnte bei erhaltener Gefäßregulation nach Luftdrucksenkung, wie bei Horizontallagerung des Tieres gelegentlich Verbreiterung, meist zunächst, ebenso wie bei Hochlagerung, nur eine Verringerung oder Gleichbleiben der Strombreite konstatiert werden. Diese Verringerung hat offenbar ihren Grund in der zu dieser Zeit unter gleichen Bedingungen an den Arterien auftretenden Verengerung, d. h. der verminderten Blutzufuhr zur Vene, und hält dann auch über die Zeit der schnell vorübergehenden Erweiterung der Arterien an, da in dieser Zeit zunächst noch das Blut aus den Kapillaren in geringerer Menge den Venen zufließt, zumal, wenn diese, wie anzunehmen, aber freilich nicht messend zu konstatieren ist, sich erweitern. Für letztere Annahme spricht die in dem Versuch zu Fig. 2 gemachte Beobachtung, daß hier die Strömung in den Kapillaren in der Tat sichtbar zunahm. Nach dieser Verschmälerung des Venenstromes nimmt derselbe, wieder sich verbreiternd, den normalen Umfang an, wie nachfolgendes Protokoll zeigt. Wenn bei horizontaler Lagerung des Tieres die Vene sich zunächst stärker füllt, so hängt dies wohl von der hier unter den günstigeren hydraulischen Bedingungen besseren Blutzufuhr zum Herzen und der so stärkeren Füllung der Arterien ab.

Versuch 7.

Der Frosch bekommt am Vorabend des Versuchstages 12 Blatt Kurarepapier = 4,68 mg Kurare in die beiden Seitenlymphsäcke.

Präparation am Tage des Versuches.

9,50 Uhr: Bei Rollenabstand 41 eben noch Verengerung der Arterie. Regulation noch erhalten.

Frosch in der Kammer hochgelagert.

		Vene (in Mikrometerteilstrichen gemessen)	
11,55 Uhr:	Normaler Druck:	7	Teilstriche
12,00 »	Verminderter Druck:	6	
12,02 »		7	bleibt so bis
12,15 »	Normaler Druck:	7	
12,16 »	Verminderter Druck:	6	
12,18 »		$6^1/_2$	
12,20 »		7	
12,20 »	Normaler Druck:	7	
Neue Einstellung:			
12,24 Uhr:	Normaler Druck:	$6^1/_2$	
12,24 »	Verminderter Druck:	$5^1/_2$	
12,25 »		$6^1/_2$	
12,26 »	Normaler Druck:	$6^1/_2$	

Bei stark verminderter oder aufgehobener Regulation, wo nach kurzer Verengerung oder ohne solche, die Arterien sich erweitern, verliert der Strom in den Venen mit der Erweiterung der Arterien an Breite. Wie wir später sehen werden, sinkt mit der Arterienerweiterung aber auch der Blutdruck ab, so daß dieses sich allmählich einstellende Schmalerwerden des Venenstromes bei völliger Regulationsstörung zur Zeit der allmählichen Erweiterung der Arterien als Folge der Ansammlung des Blutes in den erschlafften Arterien und des so entstehenden verminderten Stromgefälles wohl aufgefaßt werden muß.

Versuch 8.

Rana temporaria, stark kurarisiert, zu ähnlichen Versuchen verwendet.
Regulation vollständig erloschen.
Hochlagerung in der Kammer.

		Arterie	Vene	
5,59 Uhr:	Normaler Druck:	$5^1/_2$	9	
6,00 »	Verminderter Druck:	7	8	bleibt so bis
6,15 »		7	8	
6,15 »	Normaler Druck:	6	$8^1/_2$	
6,26 »	Verminderter Druck:	7	$8^1/_2$	
6,38 »		7	8	
6,40 »	Normaler Druck:	7	$8^1/_2$	

In beiden Fällen, bei Herabsetzung wie ausgeschalteter nervöser Gefäßregulation, sieht man aber nach Wiederherstellung des normalen Luftdruckes, eventuell nach kurz vorübergehender weiterer Verschmälerung des Venenstromes, denselben seine vor der Luftdruckverdünnung ursprünglich inne gehabte Breite wieder einnehmen, wie denn ja auch unter diesen Verhältnissen die Arterien ihren anfänglichen Durchmesser wieder gewinnen. Die hier in den Venen zunächst eintretende geringe Verringerung der Strombreite dürfte vielleicht als Folge einer

zunächst besseren Entleerung derselben anzusehen sein, da die ansaugende Wirkung der Ventrikel bei dem nun wieder die Venen komprimierenden Außendruck wirksamer wird.

Lag infolge Kurarewirkung, Blutverlust oder auch nach größeren, die Kapillaren stark erweiternden Veronalgaben, die Zirkulation allerdings sehr danieder, so daß die Spannung der Arterie nur noch eine ganz geringe und ihre Füllung eine sehr mangelhafte war, so trat dann eventuell unter weiterer Verengerung der Arterien eine, man darf wohl sagen, hypostatische Erweiterung der Venen infolge einer Herabsetzung des Luftdruckes auf. Diese Erweiterung ist begreiflich, da unter solchen Bedingungen durch Herabsetzung des auf den Venen lastenden Luftdruckes die, wenn auch nur noch schwach gespannten Arterien durch die Kapillaren leichter ihr Blut entleeren werden und die von Jacobj als ein so wichtiges Moment für den Venenrückstrom in Betracht kommende, die Venen intermittierend komprimierende und durch ihre Klappen entleerende Pulswelle hier unwirksam geworden ist.

In solchen Fällen konnten wir durch den Eingangs erwähnten alternierenden Über- und Unterdruck die Zirkulation wieder sehr wesentlich heben, und wenn sie zum Stillstand gekommen war, in Gang setzen.

Versuch 9.

Stark kurarisierte Rana temporaria. Starker Blutverlust bei der Präparation. Regulation völlig ausgeschaltet. Zirkulation schlecht. Hochlagerung in der Kammer.

		Arterie	Vene
4,55 Uhr:	Normaler Druck:	5	6
5,05 »	Verminderter Druck:	5	6
		Strom langsamer	Strom langsamer
5,13 »	» »	5	7
		Strom langsamer	Strom langsamer
5,20 »	» »	5	6 $^1/_2$
		erscheint gefüllter	Strom langsamer
5,45 »	» »	5	7
		Strom langsamer	Strom langsamer
6,00 »	» »	5 $^1/_2$	6 $^1/_2$
		Strom langsamer	Strom langsamer
6,10 »	» »	5 $^1/_2$	6 $^1/_2$
		Stromstillstand	Stromstillstand
6,12 »	» »	4 $^1/_2$	6
		Bald Fortschreiten, bald Stillstand, bald Rückläufigkeit des Stromes	Desgl.
6,13 »	Normaler Druck	5	6
		Leichte Strömung	Leichte Strömung

Blutdruck.

Es mußte nun von Interesse sein, zu sehen, ob sich unter den, bei obigen Versuchen gegebenen Bedingungen eine Veränderung des Blutdruckes werde nachweisen lassen, wie das, wenn unsere Betrachtungen richtig waren, zu erwarten stand. Wir haben deshalb, trotzdem bei der uns zur Verfügung stehenden Apparatur einer geeigneten Versuchsanordnung technische Schwierigkeiten entgegenstanden, diese, soweit als möglich, zu überwinden versucht und uns in der nachfolgend beschriebenen Weise über das Verhalten des Blutdruckes während der Luftdruckverminderung an Fröschen, welche sonst ebenso wie die bisher in der Kammer beobachteten behandelt waren, orientiert.

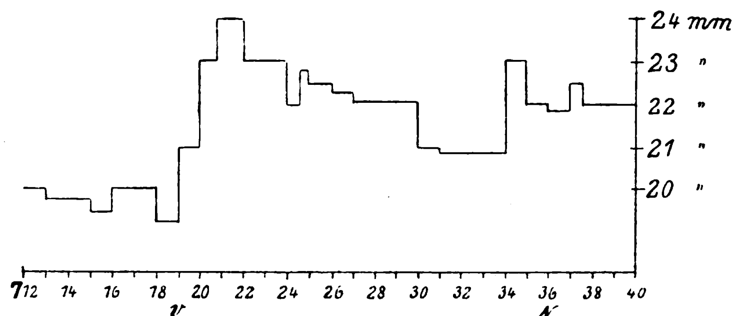
Die Art der Präparation des Frosches und die Versuchsanordnung gestaltete sich wie folgt.

Ein möglichst großer und starker Frosch wurde so kurarisiert, daß zwar die Spontanbewegungen ausgeschaltet waren, die Möglichkeit einer nervösen Gefäßregulation jedoch noch bestand. Nach vollständig eingetretener Kurarewirkung wurden dem Tier unter Vermeidung von Blutverlust die Lungen entfernt und hierauf in der von Jacobj Bd. 44, S. 372 im Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie angegebenen Weise in die linke Aorta eine Kanüle mit physiologischer Kochsalzlösung, der außerdem zur Vermeidung von Gerinnseln Hirudin zugesetzt war, eingebunden. Die Kanüle wurde mittels eines dickwandigen kurzen Schlauches an ein Manometer mit möglichst geringem Lumen angeschlossen und darauf die Klemme an der Aorta gelöst. Die größte Schwierigkeit in dieser Anordnung bestand darin, zu vermeiden, daß sich in dem System, welches das Quecksilber mit der Aorta des Frosches verband, die geringste Luftblase befand, eine Schwierigkeit, die wir dadurch beseitigten, daß wir das ganze System sorgfältigst vor Öffnen der Aortenklemme mit physiologischer Kochsalzlösung durchspülten. Um zu vermeiden, daß beim Überstreifen des Schlauches über die Kanüle eine Luftblase in das System gelangen konnte, ließen wir durch einen kleinen Trichter, der durch einen Hahn vom System abgeschlossen werden konnte, beim Überstreifen einen kontinuierlichen Strom von physiologischer Kochsalzlösung durch das ganze System fließen.

Diese Anordnung verhinderte, wie wir uns überzeugten, mit Sicherheit ein Eindringen oder Zurückbleiben auch kleinster Luftblasen. Da uns keine Glocke zur Verfügung stand, welche groß genug war, ein Kymographion unter sich aufzunehmen, behalfen wir

uns, um die Blutdruckschwankungen aufzuzeichnen, in folgender Weise. Wir benutzten eine große Glasglocke, deren oberer großer Tubus mit einem doppelt durchbohrten Gummistöpsel luftdicht verschlossen wurde. Die eine Öffnung des Stöpsels enthielt eine Glasröhre, die an die mit Manometer versehene Wasserstrahlluftpumpe angeschlossen werden konnte, durch die andere wurde eine Metallstange, welche in der längeren Glasröhre sichere Führung hatte und an die eine mit berußtem Papier überzogene Trommel befestigt war, so durchgesteckt, daß die Stange, welche oben durch einen Gummischlauch mit dem Rohre verbunden war, in ihrem Lager mittels ihres senkrecht abgebogenen oberen Schenkels leicht gedreht werden konnte, ohne daß dabei Luft in die Glocke eindringen konnte, und so, daß sich die Trommel in stets senkrechter Lage in der Glocke befand. Die Glocke wurde mit der Trommel über den mit dem Manometer verbundenen Frosch gestülpt, so daß die zwei Federn des Manometers, von denen die eine den Blutdruck, die andere die Nullabszisse zeichnete, das berußte Papier der Trommel eben berührten. Die Trommel konnte auf diese Weise von außen je nach Belieben mit der Hand ein Stückchen langsam gedreht werden und nahm dann auch die Pulse auf. Sie wurde nur dann gedreht, wenn sich beim Beobachten des Manometers von außen eine Veränderung im Stande des Quecksilbers ergab.

Das Ergebnis dieser Versuche war, wie auch aus der beigefügten, als Beispiel dienenden entsprechend vergrößerten Kurve Fig. 3 ersichtlich ist, folgendes:



Figur 3.

Der Blutdruck betrug bei Fröschen, bei denen die Regulation des Gefäßsystems noch ziemlich vollständig erhalten war, im Durchschnitt 20 mm Quecksilber. Nach Verdünnung des Luftdruckes in der Glocke beobachteten wir nach spätestens einer Minute einen bei den verschiedenen Versuchen mehr oder weniger hohen Anstieg des Blutdruckes, der nach spätestens drei Minuten wieder zu sinken begann, und nach längerer Zeit wieder die Norm erreichte. Häufig

ließ sich auch vor und ebenso nach dem Anstieg eine ganz kurz dauernde und nur sehr geringe Blutdrucksenkung feststellen. Die Ausschläge des Blutdruckanstieges betrugen im allgemeinen etwa 2 mm, d. h. bei einem Blutdruck von 20 mm also ungefähr 10%. Jedoch konnten wir auch wesentlich höhere Ausschläge beobachten. Wurde wieder der normale Luftdruck hergestellt, so beobachteten wir häufig, jedoch nicht regelmäßig, ein sofort eintretendes, nur kurz dauerndes Ansteigen und folgendes geringes Absinken des Blutdruckes, welch ersteres offenbar mit der Entleerung der Venen und besseren Füllung des Herzens zu erklären ist.

Das Ergebnis dieser Versuche stimmt somit im wesentlichen überein mit den Beobachtungen, die wir an den Arterien von Fröschen mit nahezu vollständig erhaltener nervöser Gefäßregulation gemacht hatten (vgl. Versuch 1 und 2). Die Blutdruckerhöhung fällt zeitlich im wesentlichen zusammen mit der dort beobachteten Verengerung der Arterien sofort nach Herabsetzung des Luftdruckes.

Von Versuchen mit völlig oder auch erheblich herabgesetzter Gefäßregulation haben wir abgesehen, weil in diesem Fall der Blutdruck an sich schon nur wenige Millimeter betrug, so daß ein weiteres Absinken im Sinne der von uns in diesem Falle beobachteten Arterienerweiterung nur sehr schwer meßbar sein mußte.

Fassen wir unsere Versuchsergebnisse noch einmal zusammen, so ergibt sich folgendes:

Bei noch gut erhaltener Gefäßregulation finden wir an den Arterien sofort nach Absinken des Luftdruckes eine etwa 1 Minute dauernde Verengerung, die dann entweder sofort oder nach kurz dauernder leichter Erweiterung zu dem vor der Luftverdünnung bestehenden Durchschnittsmaß zurückgeht. Bei den Venen finden wir, zeitlich der Verengerung der Arterien entsprechend, bei Hochlagerung in den meisten Fällen ebenfalls ein Schmälerwerden, sonst Gleichbleiben des Stromes, bei Horizontallagerung in einigen Fällen jedoch eine vorangehende Verbreiterung. Nach etwa 2 Minuten bestehender Luftverdünnung stellte sich der Venenstrom ebenfalls auf die vor der Verdünnung bestehende Breite ein. Wurde wieder normaler Luftdruck eingeschaltet, so blieb das Kaliber, sowohl bei Vene und Arterie, meist dasselbe, bei letzterer ließ sich nicht selten, vermutlich infolge besserer Entleerung der Venen und Füllung des Herzens, eine geringe, kurzdauernde, leichte Erweiterung beobachten, die jedoch alsbald dem normalen Durchschnittsmaß Platz machte.

Bei völlig ausgeschalteter Regulation beobachteten wir an den Arterien eine allmähliche Erweiterung, der bei den Venen in den

meisten Fällen zeitlich eine Verschmälerung des Stromes und schlechtere Füllung parallel ging. Nur bei sehr schlechter Füllung der Gefäße, wenn das Tier Blutverluste erlitten oder Veronal erhalten hatte, erfolgte eine Verengerung der Arterien und dafür Erweiterung der Venen. Diese Verhältnisse blieben während der ganzen Zeit der Luftverdünnung bestehen. Stieg der Luftdruck wieder auf die Norm, so traten dieselben Verhältnisse wie vor der Verdünnung wieder ein; häufig blieb jedoch hier eine leichte Erweiterung der Arterien bestehen.

Bei herabgesetzter Gefäßregulation fanden wir, je nach dem Grade der Reizbarkeit der Gefäße, zwischen den oben bei erhaltener und aufgehobener Regulation angegebenen Verhältnissen die verschiedensten Übergänge. Die bei erhaltener Regulation beobachteten Verengerungen der Arterien waren nach Herabsetzung im allgemeinen weniger deutlich und von kürzerer Dauer. Statt der nach etwa 2 Minuten eintretenden Einstellung auf das vorher bestehende normale Maß, erfolgte eine während der ganzen Zeit der Verdünnung, je nach dem Stade der Regulationsstörung, mehr oder weniger intensive Erweiterung der Arterien. Bei normalem Luftdruck ging die Erweiterung auf das normale Maß zurück.

Da wir alle diese Veränderungen an den Gefäßen und am Blutdruck regelmäßig mit der Änderung des Luftdruckes auftreten und verschwinden sahen, und wir alle übrigen Momente, welche solche Veränderungen hervorzurufen imstande wären, sicher ausgeschaltet zu haben glauben, dürfte für die Erklärung dieser am Gefäßsystem beobachteten Veränderungen nach unserer Ansicht einzig und allein nur noch die Luftdruckänderung in Betracht kommen.

Ich möchte zum Schluß noch darauf hinweisen, daß wir unter starker Gefäßfüllung und wohl gleichzeitig vorhandener Drucksteigerung, auch in einigen Versuchen Blutungen aus den Bauchdeckengefäßen haben auftreten sehen, und somit im Experiment das Auftreten von Blutungen, wie sie Saussure, Haller und andere im Hochgebirge an Menschen beschrieben haben, und wie sie auch bei Ballonfahrten gelegentlich beobachtet wurden, sich erzielen läßt. Daß dieser Effekt hier bei unserem sehr schnellen Druckwechsel leichter hervortritt, ist klar.

Die Frage, wie trotz der zurzeit angenommenen scheinbaren physikalischen Unmöglichkeit die Luftdruckverminderung solchen Einfluß auf die Zirkulation, wie wir ihn nachwiesen, gewinnen kann, wird von Prof. Jacobj in seiner folgenden Mitteilung erörtert werden. Hier sollte zunächst nur die Tatsache, soweit möglich, sicher gestellt werden.

XX.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen.

14. Zur näheren Begründung des mechanischen Einflusses der Luftdruckerniedrigung im Höhenklima und der aus demselben sich ergebenden theoretischen und praktischen Folgerungen[1]).

Von

Prof. Dr. **C. Jacobj.**

(Mit 4 Textfiguren und Tafel II.)

Einleitung.

Nachdem in der Mitte des 17. Jahrhunderts Toricelli das Barometer erfunden, Pascal, Perrier, sowie Boyle mittels des Barometers gezeigt hatten, daß mit der Höhe über dem Meere der Luftdruck in gesetzmäßiger Weise abnimmt, und Otto von Guericke die mechanische Wirkung des Luftdruckes demonstriert hatte, haben mit Beginn der Entwicklung des Bergsportes im 18. und 19. Jahrhundert Forscher wie Albrecht v. Haller und Saussure, Alexander v. Humboldt und andere begreiflicherweise den mechanischen Einfluß des mit zunehmender Höhe sich vermindernden Luftdruckes zur Erklärung der nachteiligen Wirkungen, welche das Höhenklima auf den menschlichen Organismus auszuüben vermag, herangezogen.

Man stellte sich das Zustandekommen dieser Wirkungen so vor, daß mit dem Absinken des Luftdruckes vornehmlich die Blutzirkulation eine Veränderung erfahre und zwar derart, daß in den dem Druck der Luft am unmittelbarsten ausgesetzten Oberflächen des Körpers, z. B. in der Haut, den Schleimhäuten der Nase, des Rachens, sowie in den Lungen es zu einer Ansammlung von Blut in den Gefäßen komme, weil unter Fortfall eines Teiles des normalerweise auf den-

---

1) Hinsichtlich der den Gegenstand betreffenden umfangreichen Literatur darf wohl auf die angeführten eingehenden Publikationen von Kronecker, Zuntz, Cohnheim, sowie auf die neueste Arbeit von Bürker verwiesen werden.

selben lastenden Druckes diese sich stärker ausdehnen und füllen könnten, ja müßten. Es ließen sich damit auch die in großen Höhen nicht selten beobachteten Blutungen aus Lunge und Nase, sowie die Rötung des Gesichts und verschiedene andere in Einklang mit einer solchen veränderten Blutverteilung stehende Erscheinungen erklären. An der Richtigkeit dieser Auffassung zweifelte deshalb zunächst niemand, wennschon man für größere Höhen auch den Einfluß des sich in der Atmung geltend machenden Luftmangels als wirksamen Faktor selbstverständlich mit in Betracht zog.

Als man dann aber später die Bedeutung des Blutfarbstoffes, d. h. des Oxyhämoglobins für die innere Atmung der Gewebe und den gesamten Ablauf des Stoffwechsels im Organismus näher kennen gelernt und Hüfner durch seine grundlegenden Arbeiten die Beziehungen zwischen Sauerstoffpartialdruck und Oxyhämoglobindissoziation klargestellt und gezeigt hatte, daß beim Absinken des Sauerstoffpartialdruckes und also auch beim Absinken des Luftdruckes unter die Hälfte der Norm die Bindungsfähigkeit des Hämoglobins für Sauerstoff entsprechend der von ihm gegebenen Kurve zuerst zwar wenig, dann aber immer schneller abnimmt, war es nun naheliegend, die gerade in sehr großen Höhen von über 5000 m, d. h. bei einem Luftdruck von unter 400 mm Hg fast regelmäßig auftretenden erheblichen Störungen der Funktionen des Organismus vornehmlich auf die hier sich geltend machende unvollkommene Sauerstoffversorgung, die gestörte innere Atmung und den damit abnorm verlaufenden Stoffwechsel zurückzuführen.

Man gelangte dann aber allmählich immer mehr zu der Auffassung, daß auch schon in geringeren Höhen es vornehmlich dieser Faktor sei, welcher die verschiedenen von der Norm abweichenden Lebenserscheinungen, d. h. die Symptome der auch im Höhenklima unserer Alpen auftretenden Höhenkrankheit bedinge. Mit der Zeit wurde dies auch für Höhen unter 3000 m angenommen. Man berechnete, daß eine unvollständige Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff infolge des unter Mitwirkung der Kohlensäure in den Alveolen über die Hälfte herabgesetzten Sauerstoffpartialdruckes dem Hüfnerschen Dissoziationsgesetz entsprechend auch hier noch erfolge[1]). Ja man

1) Es beträgt bei 3000 m Höhe der Luftdruck bei 10° C etwa 525 mm Hg, mithin der O-Partialdruck in der Atmosphäre 110 mm Hg und also bei einem Gehalt der Alveolenluft von 4—6% COO und 12—16% O_2 in den Alveolen etwa 63—84 mm Hg, wobei ein Herabgehen der Bindungsfähigkeit des Hbg nach Krogh*) um $2^1/_2$—$^1/_2$% unter die Norm sich ergeben würde.

*) Krogh, Skandinavisches Arch. f. Physiol. 1904, Bd. 16, S. 630.

glaubte schließlich, daß eine solche Insuffizienz der Atmung unter Berücksichtigung der Gasdruckverhältnisse in den Alveolen, zumal eben auch im Hinblick auf die gleichzeitig dort in Betracht zu ziehende Kohlensäure bereits in noch geringeren Höhen, z. B. solchen von 1800 und 1500 m in Frage komme und gelangte so zu der Vorstellung, daß dieser Faktor auch schon in den therapeutisch verwerteten modernen klimatischen Höhenkurorten wie Davos, Arosa und im Engadin, ja selbst im subalpinen Klima, wenn auch nicht subjektiv wahrnehmbar, so doch in physiologisch bedeutsamer Weise sich geltend zu machen Gelegenheit finde. Diese letztere Auffassung erhielt vor allem auch durch die immer wieder bestätigte Beobachtung eine Stütze, daß wie beim Aufstieg in größere Höhen, so auch schon beim Übergang aus dem Tiefland in Gegenden mit geringerer Erhebung über dem Meere eine vermehrte Blutbildung stattfindet, deren Auftreten man als kompensatorischen Regulationsvorgang gegenüber der ungenügenden Sauerstoffversorgung infolge des herabgesetzten Partialdruckes des Sauerstoffes in der Atmosphäre auffassen zu sollen glaubte. So entstand schließlich auch in ärztlichen Kreisen die sich allgemein verbreitende Ansicht, daß es die mit dem Absinken des Luftdruckes und Sauerstoffpartialdruckes eintretende Verarmung des Organismus an Sauerstoff auch leichtester Grade im Grunde genommen sei, auf welcher die spezifischen Wirkungen der Luftdruckerniedrigung im Höhenklima überhaupt beruhen, und daß der Sauerstoffmangel der Luft demnach auch für die Heilerfolge, die man in den Höhenkurorten verzeichnete als die eigentliche Ursache angesehen werden müsse, während der mechanischen Wirkung der Luftdruckerniedrigung eine nennenswerte therapeutische Bedeutung nicht zukomme.

In der nachdrücklichsten Weise haben diesen Standpunkt Zuntz und seine Mitarbeiter in dem bekannten großen Werke »Höhenklima und Bergwanderungen« 1906 zum Ausdruck gebracht und durch zahlreiche Versuchsreihen zu begründen gesucht.

Sie sprechen sich S. 85 des genannten Werkes dahin aus, daß die mechanische Wirkung der Luftdruckerniedrigung in neuerer Zeit meist nicht mehr hoch eingeschätzt werde, da man sich sage, daß

Bei 1800 m (Schatzalp) beträgt aber der O-Partialdruck in den Alveolen entsprechend berechnet 73—98 mm Hg, mithin käme hier eine Bindungsverminderung von nur 1—$^1/_4$% in Betracht, und bei 1500 m (Davos) würde eine verminderte Sauerstoffbindung gegenüber der Norm nur noch bei einem Gehalt der Alveolenluft von 12% O mit $^1/_4$% vorliegen, während bei 16% O_2 Gehalt der Alveolenluft überhaupt eine nennenswerte Verminderung nicht mehr in Frage käme.

der Luftdruck allseitig wirkend, keine mechanische Wirkung ausüben könne, jedenfalls grobe derartige Wirkungen, wie man sie früher annahm, nicht mehr ernstlich diskutierbar seien. Sie sagen:

»Früher dachte man, die Luftverdünnung bei Übergang in die höheren Regionen der Atmosphäre wirke ähnlich wie Schröpfköpfe oder Verdünnung der Luft in einem Metallzylinder, welcher ein Glied luftdicht einschließt. Blutungen der Schleimhäute im Hochgebirge und mehr noch bei Ballonfahrten hat man auf solche mechanische Einwirkungen, auf ein Ansaugen des Blutes nach der Haut und den Lungen beziehen wollen. Man beachtete dabei nicht genügend, daß die Änderungen des Luftdruckes alle inneren und äußeren Oberflächen des Körpers gleichmäßig treffen. So wenig wie die Flüssigkeit in einem Manometer den Stand ändert, wenn man über beiden Schenkeln die Luft verdünnt oder komprimiert, so wenig ändert sich der Druck, mit welchem das Blut in unsere Haut- oder Lungengefäße eintritt, wenn gleichzeitig alle inneren und äußeren Oberflächen des Körpers einer Änderung des Luftdruckes ausgesetzt werden«.

Auf S. 356 heißt es weiter, indem auf die Auffassungen Hallers und Saussures noch einmal hingewiesen wird:

»Die Unrichtigkeit dieser Anschauungen haben wir bereits dargetan. Es widerspricht den physikalischen Gesetzen, daß, wenn der gesamte Körper sich in verdünnter Luft befindet, also alle Organe und speziell alle Abschnitte des Zirkulationssystems ihrer Wirkung unterliegen, Änderungen der Blutverteilung zustande kommen sollten. Wäre das der Fall, dann müßten doch die Erweiterungen der Gefäße der Haut und der frei liegenden Schleimhäute, sowie die Blutungen aus ihnen besonders da zur Beobachtung kommen, wo die Luftverdünnung erheblich weiter getrieben wurde und viel plötzlicher geschah als bei Aufstiegen im Gebirge, nämlich bei Ballonfahrten und beim Aufenthalt im pneumatischen Kabinet«.

Bei diesen letzten Darlegungen ist aber offenbar nicht genügend berücksichtigt, daß, auch wenn nachweislich eine Herabsetzung des Luftdruckes an sich eine Erweiterung der oberflächlichen Gefäße zur Folge hätte, dennoch dieser Effekt zunächst nicht ohne weiteres in Erscheinung zu treten braucht, da eine weitgehende nervöse Regulation der Gefäße dem normalen Organismus die Möglichkeit bietet, einer solchen Gefäßerweiterung und abnormen Blutverteilung entgegenzuwirken und sie in ihrem störenden Einflusse zu kompensieren. Eine Gefäßerweiterung mit ihren Folgen wird deshalb nicht ohne weiteres in Versuchen, wie sie Zuntz im Auge hat, in Erscheinung treten müssen. Sie wird fehlen, solange die Regulation normal funktioniert. Dies ist aber zu erwarten, wenn die Druckänderung nur kürzere Zeit anhält und sich nicht gar zu akut vollzieht.

Hinsichtlich der Versuche von Waldenburg und Barlett mit Ein-

atmung verdünnter Luft aus einem Zylinder, welche von Kronecker[1]) zum Beweise dafür herangezogen wurden, daß eine Blutstauung im Lungenkreislauf bei Verdünnung der Außenluft eintritt, weist Zuntz darauf hin, daß solche Versuche deshalb durchaus nicht beweisend seien, weil bei denselben der verminderte Luftdruck nur einseitig auf die Lunge wirke. Er sagt dann S. 357: »dafür, daß allein durch den Aufenthalt unter Luftverdünnung Blutstauung in den Lungen auftritt, liegt bis jetzt gar kein Beweis vor, sie ist nach den oben gegebenen theoretischen Vorstellungen, die unsern heutigen physikalischen Kenntnissen entsprechen, garnicht zu erwarten und ist auch im Widerspruch mit den Ergebnissen von Löwys Versuchen, den einzigen[2]), die bis jetzt über die Blutströmung in verdünnter Luft angestellt worden sind«. (Vgl. A. Löwy: Über Respiration und Zirkulation bei Änderung des Luftdruckes usw. Berlin, 1895.)

Trotz dieser Darlegungen und der denselben entsprechenden, z. Z. allgemein bestehenden Auffassung der Verhältnisse, welche der mechanischen Wirkung der Luftdruckerniedrigung im Höhenklima ungeachtet des reichen Materiales welches Kronecker in der eben erwähnten Arbeit für die alte Ansicht beibringt, so gut wie jede Bedeutung absprechen, habe ich bereits vor mehreren Jahren für eine solche Art der Wirkung der Luftdruckerniedrigung wieder eintreten zu sollen geglaubt[3]).

In einer kleinen, in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift 1907, Nr. 1 gegebenen Darlegung wurde von mir der Standpunkt vertreten, daß entgegen der obigen Auffassung, ein sehr erheblicher Teil der Höhenwirkungen, ja sofern es sich um den Einfluß unseres therapeutisch verwerteten Höhenklimas unter 2000 m handelt, der wesentlichste Teil derselben von physikalischen Wirkungen der Luftdruckerniedrigung abhängen dürfte und nicht auf einen durch den verminderten Sauerstoffpartialdruck veranlaßten Sauerstoffhunger

1) Kronecker, »Die Bergkrankheit«. Berlin und Wien 1903 und Deutsche Klinik 1907, S. 130.

2) Es lagen auch Blutdruckversuche von Dr. E. Aron aus dem Jahre 1896 bereits damals vor, welche gegenüber den sehr komplizierten, schwer zu übersehenden und deshalb keineswegs unzweideutigen Versuchen Löwys, doch für einen Einfluß der Luftdruckerniedrigung auf die Zirkulation sprechen, da hier ein, wenn auch geringer kurzer Blutdruckanstieg, gefolgt von Blutdrucksenkungen unter die Norm, ähnlich wie sie in vorstehender Arbeit auch Nick wieder nachgewiesen hat, konstatiert wurde.

3) Inzwischen ist 1912 auch Heger »Le mal de montagne«, Journal med. de Bruxelles Nr. 46, für die alte mechanische Deutung der Luftdruckwirkung wieder eingetreten.

des Organismus zurückzuführen sei. Für die Begründung dieser Auffassung erscheinen vor allem zwei Gesichtspunkte bedeutsam. Einerseits ist nämlich nicht einzusehen, warum, wenn der Organismus z. B. bei 1800 m Höhe (Schatzalp) ein Bindungsdefizit seines Hämoglobins für Sauerstoff von 1—$^1/_4$% erleidet, es zu einer kompensatorischen Hämoglobinvermehrung von 8—10% kommen soll, wie sie neuerdings Bürker[1]) mit seinen sehr exakten Methoden konstatierte. Es muß dies Zweifel erwecken, ob nicht doch noch andere Faktoren als bloß die Partialdruckverminderung des Sauerstoffes für die Wirkung des Höhenklimas in Betracht kommen. Anderseits erscheint aber auch der oben erwähnte Satz von Zuntz: »Der Luftdruck wirke auf alle äußeren und inneren Oberflächen des Körpers und seiner Teile stets von allen Seiten in gleicher Weise ein, und deshalb könne eine Verminderung des Luftdruckes zu keiner auf einseitiger mechanischer Druckwirkung beruhenden Störung des Gleichgewichts der Teile führen« in seiner Prämisse als den Tatsachen nicht entsprechend und deshalb auch in seiner Folgerung als nicht zutreffend, wie aus den folgenden Darlegungen und Versuchen hervorgehen dürfte.

I. Einfluß der Luftverdünnung auf die Gelenke.

Gegen die Auffassung, daß der Luftdruck auf alle Teile des Körpers in gleicher Weise wirken soll, spricht schon die in der oben erwähnten Mitteilung von mir angeführte Tatsache, daß bekanntlich der Oberschenkelkopf, an welchem bei frei pendelndem Beine das ganze Gewicht desselben hängt, nicht durch Muskel- und Bänderkraft, sondern vor allem durch die Wirkung des Luftdruckes in der Pfanne gehalten wird, wie dies bekanntlich die Gebrüder Weber in ihrer klassischen Arbeit[2]) in ganz unzweideutiger Weise durch das Experiment nachgewiesen haben.

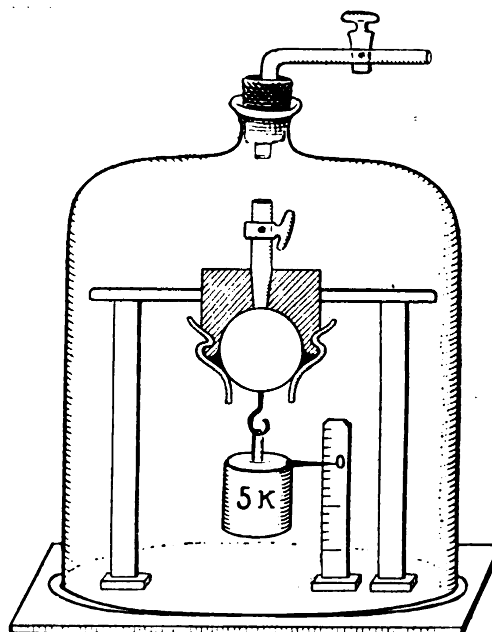
Dieser Effekt des Luftdruckes aber wäre unmöglich, wenn der Luftdruck in gleicher Weise wie auf den Querschnitt des Schenkelkopfes, auch in der Gelenkpfanne sich geltend machen würde. Schon das Herausfallen des Schenkelkopfes aus der Pfanne bei Anbohren der letzteren, d. h. bei Herstellung der Kommunikation der Gelenkhöhle mit der Außenluft beweist, daß im geschlossenen Gelenk der

1) Bürker, Die physiologischen Wirkungen des Höhenklimas. Zeitschr. f. Biologie, Bd. 61, N. F. 43, S. 379 ff.

2) Vgl. Wilhelm Webers Werke, herausgegeben von der Kgl. Gesellschaft der Wissenschaften. Göttingen. Bd. VI, S. 322 ff. und Poggendorfs Annalen der Physik und Chemie 1837, Bd. XL, Nr. 1.

Luftdruck nicht auf die Oberfläche des Schenkelkopfes wirksam zu werden vermag.

Es ist aber auch nicht, wie man anzunehmen scheint, die Viskuositäts- oder Kapillarattraktionskraft, welche den Schenkelkopf in der Pfanne hält. Dies geht einerseits schon daraus hervor, daß diese durch die kleine Unterbrechung an der Stelle der Bohrung kaum so stark beeinflußt werden würde, andererseits aber dürfte es auch der Modellversuch beweisen, den ich sowohl in Göttingen wiederholt und jüngst auch wieder in der Tübinger medizinischen Gesellschaft demonstriert habe[1]). Der Versuch ist folgender, durch die nebenstehende Fig. 1 veranschaulichter.



Figur 1.

Eine mit einem Haken versehene polierte Kugel von etwa der Größe des Oberschenkelkopfes, 4 cm Durchmesser, ist in eine halbkugelförmige künstliche Messinggelenkpfanne absolut genau eingeschliffen. Am obersten Punkt der Gelenkpfanne befindet sich in der Messingfassung eine Bohrung in welche ein eingeschliffenes Rohr mit Hahn eingesetzt werden kann. Über den unteren abgerundeten Rand der Pfanne, welcher mit einer Rinne außen endet, wird ein der Kugel eben gut anliegender, dünnwandiger Fahrradschlauch gezogen und nun die Pfanne mit dem Gummischlauch bei nach unten gerichteter Hahnröhre mit gut luftfreiem Parafin-liq. gefüllt, unter Abfließenlassen eines Teiles des Parafins durch den Hahn, um alle Luft auch aus der Ansatzröhre zu verdrängen. Die Kugel wird darauf unter Auseinanderziehen des Gummischlauches in die Pfanne gepreßt, so daß sie derselben fest anliegt. Darauf wird der Schlauch unter Verdrängen des überschüssigen Parafins der Kugel sich anlegen gelassen, so daß beide Teile miteinander völlig luftfrei verbunden sind. Befestigt man nun das Pfannenstück an einem Träger unter einer Luftpumpenglocke und hängt an dem Hacken der Kugel ein fünf Kilogewicht, an dem oben eine über eine senkrechte Skala hingleitende Feder sich befindet, und stellt die Skala so ein, daß die Federspitze auf dem Nullpunkt steht, so wird beim Auspumpen der Luft das Gewicht zunächst seine Stellung nicht ändern. Es tritt aber eine Senkung ein, wie die Feder zeigt, sobald der Zug des be-

1) Münchn. med. Wochenschr. 1913, Nr. 36.

lastenden und des Kugelgewichtes (5047 g) größer wird als der auf den Kugelquerschnitt wirkende Luftdruck (390 mm Hg), zusammen mit der allerdings geringen Kraft, mit welcher der Schlauch auf die Kugel drückt. Sie sinkt bei 380 mm Hg.

Die Kugel sinkt bei weiterem Auspumpen unter Dehnung des Schlauches, welcher sich zugleich in den beim Überspannen des Schlauches von der Kugel zum Pfannenstück bleibenden, Parafin gefüllten Raum tiefer einpreßt, um $^1/_2$—1 Millimeter herunter, wobei nun Parafin aus diesem Raum in den Gelenkspalt zwischen Kugel und Pfanne tritt. Sobald die Luft in die Glocke wieder eintreten gelassen wird und ihr Druck mit der Zugkraft des Gewichtes gleichgeworden ist, sehen wir die Feder wieder auf dem Nullpunkt der Skala. Die Kugel liegt also wieder der Pfanne, wie zu Beginn des Versuches fest an, und das Parafin füllt wieder den äußeren vom Schlauch überspannten Raum zwischen Kugel und Pfannenstück wie anfangs.

Daß bei der Fixierung der Kugel weder Kapillaritäts- noch Viskositätskräfte nennenswert in Betracht kommen, dürfte daraus hervorgehen, daß, um ein Sinken der Kugel bei geöffnetem Hahn herbeizuführen, nur eine Belastung von etwa 135 g erforderlich ist. Es handelt sich also offenbar vor allem um das Wirksamwerden des Luftdruckes, und die Bewegung tritt ein, weil die Zugkraft des Gewichtes, die Kraft des Luftdruckes überwindend, zu einer Massenverschiebung zu führen die Möglichkeit hat. Auf die praktischen Folgen, welche sich aus dieser Beeinflussung der Gelenke im Höhenklima ergeben, indem mit Nachlassen der Pressung die Gelenkbewegungen erleichtert werden, wurde in der Deutsch. med. Wochenschrift von mir bereits hingewiesen.

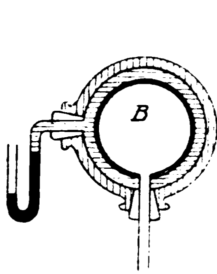
II. Einfluß der Luftverdünnung auf den kleinen Kreislauf.

Ein weiterer Beweis für das Unzutreffende der Auffassung, daß auf alle inneren Flächen des Körpers der umgebende Luftdruck in gleicher Weise wirksam sei, liegt aber in der allbekannten Tatsache, auf welche gleichfalls schon hingewiesen wurde[1]), daß sich bei Eröffnung des Thorax die Lunge zusammenzieht, was nicht eintreten könnte und dürfte, wenn bei geschlossenem Thorax auf die Pleura pulmonalis wirklich der Luftdruck in gleicher Weise wie auf die innere Fläche der Lungenalveolen sich geltend machte. Daß bei der Eröffnung des Thorax eine so wesentliche Veränderung im Spannungszustande der Lunge erfolgt, beweist, daß eine der elastischen Retraktionskraft des Lungengewebes einseitig von innen entgegenwirkende Kraft vorhanden sein muß, welche die Lunge im geschlossenen Thorax ausgespannt erhält. Diese Kraft ist der Luft-

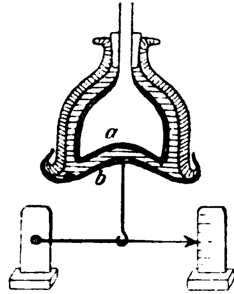
1) Münchn. med. Wochenschr. 1913, Nr. 36.

druck. Es wurde dies auch in dem Modellversuch der erst erwähnten Mitteilung[1]) an der Hand des Schemas, das hier als Fig. 2 nochmals wiedergegeben sein möge, bereits dargetan.

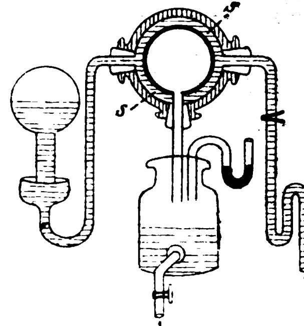
Der in der Glaskugel aufgeblasene Gummiballon B bleibt hier dadurch, daß der Druck der Luft von außen auf seine Oberfläche nicht wirksam werden kann, trotz der Dehnung, in der er sich befindet, ausgespannt, weil die Kraft des Luftdruckes, welcher einseitig



Figur 2.



Figur 3.



Figur 4.

von der Innenfläche auf den Ballon einwirkt, größer als seine elastische Retraktionskraft ist[2]). Analoge Verhältnisse liegen aber auch bei der Lunge vor.

Gerade der von Zuntz herangezogene Vergleich mit dem Manometer lehrt am besten, daß es sich bei der Lunge um analoge Verhältnisse wie bei unserem Modell handelt. Während in der Tat an einem Manometer mit beiderseits offenen Schenkeln sich der Stand der beiden Quecksilberniveaus, wenn in dem umgebenden Raume die Luft verdünnt wird, nicht ändert, sofern wirklich auf beiden Seiten der gleiche Druck in gleicher Weise zur Wirkung gelangt, erfährt, wenn wir den einen Manometerschenkel mit dem Pleuraraum verbinden, das Quecksilber eine starke Ansaugung, ebenso wie bei unserem Modell, wo auch das Manometer einen negativen Druck zeigt. Bringen wir nun freilich dieses Modell oder, wenn die Durchführung des analogen Versuches ohne andere störende Momente möglich wäre, den mit dem Manometer versehenen Thorax unter eine Luftpumpenglocke, so zeigt sich bei Verminderung des Luftdruckes eine weitere Veränderung in der Stellung des Manometers zunächst nicht mehr, denn hier hat eben die durch die elastische Kraft des Lungengewebes,

1) Vgl. Deutsche medizinische Wochenschrift 1907, Nr. 1.

2) Die Verhältnisse entsprechen denen am Schenkelkopf, welcher auch vom Luftdruck an die Gelenkpfanne angepreßt wird, solange nicht die Zugkraft des Beingewichtes größer als die Druckkraft des Luftdruckes ist.

bzw. des Gummiballons bedingte Saugwirkung dazu geführt, daß der Einfluß des Atmosphärendruckes von außen durch Hebung des Quecksilbers um den der Retraktionskraft entsprechenden Druckwert verringert worden ist. Wir haben hier zunächst ein Gleichgewicht der Kräfte, bei welchem auf der einen Seite der Atmosphärendruck minus Retraktionskraft der Lunge, auf der andern Seite der gleiche Atmosphärendruck minus der Zugkraft der angesaugten Quecksilbersäule, welche eben die Retraktionskraft des Ballons oder der Lunge durch Ansaugung des Manometers bewirkt hat, steht. Dieses Gleichgewicht der Kräfte bleibt nun allerdings dauernd konstant. Das Manometer und der Ballon ändern ihre Stellung auch zunächst nicht, solange der Atmosphärendruck größer ist als die Retraktionskraft des Ballons. Wird nun aber bei zunehmender Luftverdünnung die Retraktionskraft des Ballons größer als die Kraft des äußeren Luftdruckes, so saugt sie in der Glaskugel einen luftleeren Raum, d. h. ein Barometervakuum, ebenso wie es in einem einseitig geschlossenen Vakuummanometer entsteht. Das der Kugel eingefügte angesaugte Manometer zeigt dabei aber einen um soviel niedrigeren Stand gegenüber dem Vakuummanometer im umgebenden luftverdünnten Raum, als der elastischen Retraktionskraft des gespannten Ballons entspricht.

Die auf der beigefügten Tafel, Fig. 1 u. 2 gegebenen beiden photographischen Aufnahmen mögen die extremen Endstadien, wie sie in einem entsprechenden, von mir angestellten Versuche vorlagen, veranschaulichen. Bei dem betreffenden Versuch betrug die Differenz der beiden Vakuummanometer, entsprechend der elastischen Retraktionskraft des Ballons, 10 mm Hg, d. h. es entstand in der Kugel das erste Vakuum bei einem Stand seines angesaugten Manometers von 40 mm Hg, als gleichzeitig der Druck in der umgebenden Glocke auf 50 mm Hg abgesunken war. Als dieser auf 40 mm sank, stand das Manometer der Kugel 30 mm; bei 30 mm Außendruck in der Glocke, das der Kugel bei 20 mm und sofort, bis das Manometer der Kugel 0 mm, das der Glocke 10 mm Hg zeigte. Es gelingt dieser Versuch allerdings nur dann, wenn die Kugel mit absolut luftfreiem Wasser gefüllt ist und eine kleine Menge Platinmoor von etwa Stecknadelkopfgröße enthält. Läßt man nun die Luft wieder in die Glocke eintreten, so verschwindet das Vakuum, und der Ballon kehrt in seine ursprüngliche gedehnte Stellung zurück[1]).

Dieser Versuch dürfte den dynamischen Einfluß der vom Luftdruck völlig unabhängigen elastischen Kraft des Gummiballons unzweideutig zur Anschauung bringen und zeigen, daß elastische Kräfte den Effekt des Luftdruckes sehr erheblich zu beeinflussen vermögen. Es ergibt sich aber daraus, daß in einem Gebilde, das von elastischen

1) Zum Auspumpen der Glocke wurde eine Kapselluftpumpe von Gaede benutzt.

Massen umschlossene, einer Volumensänderung fähige Räume enthält, bei Änderung des Luftdruckes in der Umgebung, vom äußeren Luftdruck abweichende Druckwerte im Innern werden entstehen können und müssen, die sich untereinander und mit dem umgebenden Luftdruck dann allerdings wieder ins Gleichgewicht setzen, aber bei jedem Wechsel des äußeren Luftdrucks zu Druckwechseln in den einzelnen Teilen, eventuel zu Änderungen ihrer Volumina führen werden. Die Kraft des in elastischer Spannung sich befindenden Lungengewebes und der mit demselben verbundenen Pleura pulmonalis, sowie der zwischen diesem elastischen Gewebe liegenden Blutgefäße mit ihren elastischen Wänden ist demnach ein sehr wichtiger und beachtenswerter Faktor, eben weil die vom Luftdruck völlig unabhängige Elastizitätsenergie aller dieser Teile sich im oben erwähnten Sinne geltend machen wird. Diese Elastizitätskräfte sind aber hinsichtlich des Lungengewebes, wie der Gefäße individuell verschieden und wechseln je nach dem Alter und unter pathologischen Verhältnissen, z. B. bei Emphysem und dergleichen[1]), nicht unerheblich. Ebenso ist aber auch die Kontraktionskraft der Atemmuskeln und des Herzmuskels, sowie die Größe des von letzterer mit abhängigen Blutdruckes gleichfalls vom Luftdruck unabhängig, so daß, je nach dem Druck in den Gefäßen und der Tiefe der Atemzüge, die Wirkung des Luftdruckes sehr verschieden durch diese elastischen Momente beeinflußt werden wird. Es beweisen dies auch der wechselnde negative, zwischen 5 und 30 mm schwankende Druckwert im Pleuraraum, sowie die mit der Atmung synchronen Schwankungen der Blutdruckkurve.

Kommen solche elastische Kräfte nun aber in einem einander entgegengesetzten Sinne, wie dies bei der Lunge und ihren Gefäßen der Fall ist, zur Wirkung, so werden sie sich mit dem Luftdruck und untereinander in gegenseitige Gleichgewichtslage einstellen, wie dies für die Verhältnisse des Schemas, das hier als Fig. 3 gleichfalls noch einmal wiedergegeben sein möge, in der erwähnten Publikation gezeigt worden ist.

Unter dem Einfluß einer Luftdruckerniedrigung, welche ein solches System[2]) gleichmäßig trifft, wird eine Veränderung hinsichtlich der Lage der beiden Membranen a und b allerdings zunächst nicht eintreten, aber nur in den oben erwähnten Druckgrenzen, dahingegen nicht bei Absinken des Luftdruckes auf Null, wie versehentlich in der obigen Publikation gesagt wurde. Vielmehr wird hier ebenso wie bei der nur

1) Aus solchen individuellen Verschiedenheiten dieser Elastizitätsfaktoren ergeben sich aber auch eine ganze Reihe von Unterschieden im Einfluß, welchen das Höhenklima auf verschiedene Individuen auszuüben vermag, wie dies an anderer Stelle gezeigt werden wird.

2) Vgl. Fig. 3, S. 431.

mit dem Ballon und Manometer versehenen Kugel in Fig. 2 eine Änderung des Standes der beiden Membranen unter Entspannung derselben bei schließlich zur Vakuumbildung führenden Druckerniedrigung eintreten.

Es ändern sich aber die Verhältnisse sehr wesentlich, wenn wir, wie das in der Lunge der Fall ist, zwischen diese unter beiderseitiger Luftdruckwirkung sich im Gleichgewicht befindlichen elastischen, gedehnten Flächen ein elastisches Rohrsystem einschalten, welches von Flüssigkeit (Blut) unter konstantem Druck von Innen durchströmt, sein Volumen zu ändern vermag, oder wie es vereinfacht im Schema Fig. 4 dargestellt ist, ein System, bei welchem statt durch Röhren durch den zwischen der Membran und der Glaswand befindlichen Spaltraum unter konstantem Druck aus einem Reservoir Flüssigkeit fließt. Hier vergrößert sich, wie der Versuch zeigt, bei Herabsetzung des auf der Membran lastenden Luftdruckes unter Ansaugung von Flüssigkeit bei Beschleunigung des Zu- und Verlangsamung des Abflusses, sogleich der Spaltraum, bzw. das Rohrsystem bis zur neuen Gleichgewichtslage der elastischen Membran unter entsprechender Retraktion derselben, bzw. Erweiterung der Röhren, worauf dann nach Wiedereinstellung des Gleichgewichts der elastischen Teile der Strom in gleicher Weise wie vorher durch das System hindurchfließt. Der einzige Unterschied im Strom nach Einstellung des neuen Gleichgewichtes der elastischen Teile besteht darin, daß jetzt die im Spaltraum, bzw. dem Röhrsystem enthaltene Flüssigkeitsmenge eine größere ist und infolgedessen bei wieder eingetretener gleicher Zu- und Abflußmenge wie vorher, die in der Zeiteinheit einströmende Flüssigkeitsmenge jetzt länger im Spaltraum, bzw. Rohrsystem, als vor der Luftverdünnung verweilt.

In gleicher Weise werden sich aber die Gefäße der Lunge erweitern und stärker mit Blut füllen müssen bei Herabsetzung des auf die innere Alveolenwand und das Zwerchfell wirkenden Luftdruckes. Bei solcher Vergrößerung der von den Lungengefäßen aufgenommenen Blutmenge und bei dem hierdurch bedingten längeren Verweilen des Blutes in der Lunge wird sich dann aber auch eventuell der Gasaustausch bei gleichen Ventilationsbedingungen der Alveolen gründlicher vollziehen können. Allerdings muß gleichzeitig berücksichtigt werden, daß der Alveolenraum entsprechend der stärkeren Füllung der Gefäße etwas verengert und die Dehnbarkeit des gesamten Lungengewebes gleichzeitig etwas verringert werden wird. Hiermit würde das im Höhenklima auftretende Absinken der Vitalkapazität und ebenso das Steigen der Atemfrequenz sich wohl in Einklang bringen lassen. Man könnte sich aber auch noch eine

ganze Reihe sonstiger Erscheinungen im Höhenklima auf Grund einer solchen Veränderung der Lungenzirkulation erklären, und auch mancher therapeutische Erfolg ließe sich auf diese Veränderung im Lungenkreislauf zurückführen. So dürfte z. B. klar sein, daß, wenn als Folge der allgemeinen Lungengefäßerweiterung eine relativ bessere Durchblutung aller Lungenpartien erfolgt, in Fällen, wo krankhafter Weise oder durch angeborenen Habitus einzelne Lungengebiete, wie z. B. die Lungenspitzen, oder nach einer Pleuritis die unteren Lungenpartien ungenügend von Blut durchströmt werden, diese Wirkung des Höhenklimas prophylaktisch und eventuell wie im letzteren Falle, therapeutisch sich als nutzbringend erweist.

Sowohl von Zuntz, als auch von Seiten der Kliniker[1]), welche die Unterdruckatmung oder die sogenannte Saugmaske in ihren verschiedenen Formen therapeutisch verwenden, wird die geschilderte Einwirkung auf die Lungenzirkulation bei Verdünnung bloß im Gebiet der Atemluft durchaus anerkannt. Man glaubt aber einen gleichartigen Effekt bei Aufenthalt des Gesamtkörpers in verdünnter Luft und also auch im Höhenklima als nicht in Frage kommend betrachten zu dürfen, eben weil man davon ausgeht, daß, wie Zuntz ja sagt, eine Luftdruckänderung keine Wirkung äußern könne, wenn sie auf alle Teile unseres Körpers in gleicher Weise einwirke, d. h. wenn der ganze Körper sich unter demselben Luftdruck befinde.

Nun hängt aber, wie wir soeben gezeigt haben, die stärkere Füllung der Lungengefäße bei allgemeiner Luftdruckerniedrigung keineswegs davon ab, daß als Folge der Luftdruckverminderung sich etwa auf die äußere und innere Oberfläche der Lunge ein verschieden großer Druck geltend macht, vielmehr wird sie lediglich dadurch bedingt, daß der vom Innern der Gefäße auf ihre Wand wirkende Blutdruck eine Verminderung des Widerstandes des von außen auf die Gefäßwand ihm entgegenwirkenden Luftdruckes erfährt. Wir sind dabei zunächst nicht auf die Frage eingegangen, inwieweit es sich bei dieser Verminderung der Luftdruckwirkung auf die Gefäßwände um ein Wirksamwerden von der alveolaren Innenfläche aus handelt, inwieweit eventuell auch ein solches von der äußeren pleuralen Lungenoberfläche aus mit in Frage kommt.

Alle unsere bisherigen Darlegungen weisen nun aber darauf hin, daß der äußere Luftdruck auf die Lungengefäße sich von der Pleura

1) Vgl. z. B. Waldenburg, Die pneumatische Behandlung der Respirations- und Zirkulationskrankheit. Berlin 1875, Hirschwald S. 263; Kuhn, Münchn. med. Wochenschr. 1907, S. 785. Deutsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 37; Bruns, Münchn. med. Wochenschr. 1910, Nr. 42. Deutsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 48.

pulmonalis weit weniger als von der Innenfläche der Lungenbläschen aus wird geltend machen können. Wirkt er doch auf letztere beiderseitig unmittelbar ein, während eine Wirkung auf die Pleura pulmonalis durch die zahlreichen Lagen von Fascien, Muskeln und sonstigen Geweben, welche in ihrer nicht unbeträchtlichen elastischen Anspannung, ihrem Tonus vom Luftdruck unabhängig sind, sowohl von der Pleura costalis als von der Pleura diaphragmatica und der Bauchhöhle her abgeschwächt wird, wie wir dies später auch noch eingehender begründen werden. So kann es fraglich erscheinen, ob im Verhältnis zu der Einwirkung von den Alveolen aus eine Herabsetzung des Luftdruckes auf die Lungengefäße bei Einwirkung auf den Gesamtkörper, von dem Zwerchfell und den Thoraxwänden aus, sich überhaupt nennenswert geltend machen kann. Man wird vielmehr zu der Überzeugung gedrängt, daß unter den gegebenen Bedingungen der in den Lungengefäßen herrschende Druck und das Volumen dieser Gefäße als nur einseitig von der Alveoleninnenfläche aus vom allseitig wirkenden Luftdruck beeinflußt zu betrachten ist.

Danach könnte es nun allerdings erscheinen, als ob dann die Wirkung einer den Körper in seiner Gesamtheit treffenden Luftdruckerniedrigung die Lungen und den kleinen Kreislauf in gleicher Weise beeinflussen müßte, wie eine nur auf das Gebiet der Atemluft beschränkte Luftdruckverminderung. Das ist aber keineswegs der Fall, vielmehr gestalten sich die Verhältnisse in beiden Fällen durchaus verschieden.

Bei der letztgenannten Art der Einwirkung der Luftdruckverminderung wird die Art der Beeinflussung der Blutgefäße selbstverständlich zunächst an sich im Prinzip eine gleichartige wie unter den im vorhergehenden betrachteten Verhältnissen der doppelseitigen Druckverminderung sein müssen, da in beiden Fällen sich die Gefäße auf Grund des geringeren, auf ihre Wand von außen wirkenden Druckes stärker mit Blut füllen.

Bei nur einseitiger Luftdruckverminderung in der Lunge kommt aber als ein neues und sehr wesentlich die Verhältnisse veränderndes Moment hinzu, daß hier der von außen wirksam werdende Überdruck des normalen Atmosphärendruckes auf die Körperoberfläche zu einer Kompression der als Ganzes leicht beweglichen Thoraxwand und zu stärkerer Einwölbung des Zwerchfells in die Brusthöhle führt, so daß es schon bei sehr geringem, wenige Zentimeter Wasser betragenden Überdruck zu einer erheblichen Verkleinerung des Brustraumes unter gleichzeitiger Volumensverminderung der Lungen kommt[1]).

1) Vgl. Osk. Bruns, Die künstliche Luftdruckerniedrigung über den Lungen. Münchn. med. Wochenschr. 1910, Nr. 42.

Diese Verkleinerung des Brustraumes und der Lungen, welche bei allseitiger Luftdruckverminderung in der pneumatischen Kammer und im Höhenklima fehlt, führt zu einer Behinderung der Längenentfaltung der Gefäße in der Alveolenwand, zur Verkürzung und Verbreiterung der Strombahn und Verkleinerung der Alveolenräume durch Kompression, abgesehen noch von der stärkeren Gefäßfüllung durch Ansaugung. Die alveoläre Hyperämie wird, gegenüber der im Höhenklima und in der pneumatischen Kammer, bei Unterdruck noch dadurch weit stärker ausfallen, daß das Blut der unter relativ höherem Druck von außen gestellten Gefäße des großen Kreislaufes den unter geringerem Druck stehenden Lungengefäßen zugetrieben wird. Trotz des erheblich größeren Blutreichtums der Lunge beim Unterdruck, findet aber das Blut hier doch wesentlich ungünstigere Bedingungen für seinen Gaswechsel als bei allseitiger Druckerniedrigung, weil eben die Alveolräume nicht nur durch die weit stärker geschwellten Gefäße, sondern auch noch durch die Verminderung des Gesamtvolumens der Lunge infolge der Brustraumverkleinerung verengert werden. Es wird also die Unterdruckatmung zwar die Blutzufuhr zu beiden Herzen, auch die Arbeit des rechten Herzens begünstigen und erleichtern und den Blutdruck steigern können, in ihrem Effekt für die innere Atmung der Gewebe aber wird sie im Sinne einer starken Atembehinderung wirken.

Bei allseitiger Luftdruckverminderung kommen diese Nachteile für den Gaswechsel nicht in Frage, da nach unseren Ausführungen keinesfalls eine Volumensverminderung des Brustraumes eintreten kann; vielmehr, wenn man der Theorie entsprechend, als Folge der Entlastung auch der Thoraxwände überhaupt eine Volumensänderung annehmen wollte, dann eher eine geringe, der verstärkten Blutfüllung parallel gehende Vergrößerung der Lungen zu erwarten wäre.

Bei allseitiger Luftverdünnung hängt der Grad der Lungenhyperämie aber nicht bloß von der absoluten Größe der Druckverminderung als solcher ab, wie es bei der Unterdruckatmung der Fall ist, vielmehr wird hier der Effekt wesentlich mit von der auf der venösen Seite disponiblen und vom rechten Herzen der Lunge zugeführten Blutmenge beeinflußt. Hierin aber liegt ein weiterer Grund, weshalb die Hyperämie der Lunge bei allgemeiner Herabsetzung des Luftdruckes, selbst wenn diese 100 oder 200 mm Hg und mehr beträgt, nie eine so hochgradige werden wird; auch die Stärke der Füllung der Lungengefäße nicht der mit einer bestimmten Herabsetzung des Luftdruckes an sich verbundenen Entlastung der Gefäßwände zu entsprechen braucht.

Während nämlich bei Unterdruckatmung eine stärkere Entleerung der Gefäße des großen Kreislaufes nach der Lunge hin auf Grund des den Gesamtkörper treffenden Überdruckes erfolgt, so daß hier dem rechten Herzen zur Füllung der sich erweiternden Gefäße des kleinen Kreislaufes stets reichlich Blut zur Verfügung steht, tritt bei allseitiger Druckverminderung, wie die Versuche Nicks[1] zeigen, gleichzeitig auch an den oberflächlichen Stromgebieten des großen Kreislaufes, Neigung zu stärkerer Füllung ein, so daß damit die Blutzufuhr zum rechten Herzen eventuell eine Herabsetzung erfährt, die dann ihrerseits die alveoläre Hyperämie weniger zum Ausdruck gelangen lassen wird.

Die hier in Betracht kommenden oberflächlichen Stromgebiete erfahren aus gleichem Grunde wie die Lungengefäße eine Erweiterung bei Luftdruckverminderung, sofern nicht vom Gefäßzentrum aus eine solche stärkere Füllung unter regulatorischer Verengerung ihres Lumens verhindert wird. Bei kürzerer Dauer allseitiger Luftdruckerniedrigung steht unter normalen Bedingungen bei guter Funktion des Gefäßnervenzentrums eine solche Regulation sogar mit einer gewissen Überkompensation zu erwarten. In letzterem Fall wird dann der Effekt hinsichtlich der Blutfüllung der Lunge sich relativ günstig gestalten können.

Bei längerer Dauer der allseitigen Druckerniedrigung, wie sie beim Übergang und Verweilen in größeren Höhen in Frage kommt, wird sich eventuell infolge der stärkeren, anhaltenden Inanspruchnahme des zentralen nervösen Gefäßregulationsapparates an diesem nach längerer Zeit Ermüdung einstellen können, da er ja andauernd einen gesteigerten Gefäßtonus der oberflächlichen Stromgebiete zu unterhalten hat, falls es nicht zum Absinken des Blutdruckes kommen soll. Sobald infolge solcher Ermüdung die regulatorische Kompensation des Tonus nicht mehr vollständig aufrecht erhalten werden kann, wird das Blut wieder mehr in die oberflächlichen Gefäße abfließen und dann die Füllung der Lungengefäße wieder entsprechend schwächer ausfallen. Unter sonst normalen Bedingungen kann aber bekanntlich bei einem gesunden Individuum ein erhöhter Tonus auch ausgedehnter Gefäßgebiete vom Gefäßnervenzentrum aus mit großer Energie relativ lange Zeit hindurch aufrecht erhalten werden, wie dies ja auch nach umfänglicheren Blutverlusten der oft noch stundenlang nahezu auf normaler Höhe erhaltene Blutdruck zeigt.

---

1) Vgl. d. Arch. Bd. 76, S. 401.

Da nun aber auch sehr bald unter dem Einfluß des sich geltend machenden Blutmangels eine kompensatorische Blutvermehrung einsetzt, welche schon nach einigen Tagen die sowohl für eine entsprechende Füllung des kleinen wie des großen Kreislaufes nötige Blutmenge zur Verfügung stellt, so wird der nervöse Regulationsapparat immer mehr von seiner gesteigerten Tätigkeit entlastet, bis schließlich sich die Gesamtblutmenge dem stärker gefüllten Lungenkreislauf angepaßt hat. So werden wir denn doch die alte Auffassung einer auf mechanischer Grundlage durch die Luftdruckverminderung im Höhenklima bewirkten Lungenhyperämie wiederum als zutreffend anerkennen dürfen und müssen.

Ja, wir werden eine solche Beeinflussung des Lungenkreislaufes geringen Grades auch schon zu erwarten haben, wenn wir auch nur einige hundert Meter steigen und uns damit der Wirkung eines, wenn auch nur um weniges verminderten Luftdruckes aussetzen, bei welchem eine Veränderung der Sauerstoffspannung sicher noch nicht in Frage kommt, wohl aber der mechanische Effekt der Druckverminderung.

III. Einfluß der Luftdruckerniedrigung auf den großen Kreislauf.

Daß durch allseitige Luftdruckverminderung und zwar bloß auf mechanischem Wege, die Blutverteilung im großen Kreislauf tatsächlich verändert werden kann und unter bestimmten Bedingungen verändert wird, was bei den 1907 mit unzulänglichen Mitteln ausgeführten Versuchen gesichert nachzuweisen mir nicht möglich war, dürften jetzt die Ergebnisse der von Herrn Nick angestellten und in vorstehender Arbeit wiedergegebenen Versuche gezeigt haben. Hinsichtlich der Anordnung der Versuche, der Einzelheiten ihrer Ergebnisse und der aus diesen gezogenen nächsten Schlüsse muß auf die Arbeit selbst verwiesen werden.

Nachdem aber einmal, wie eingangs erwähnt, gewichtige Zweifel an der prinzipiellen Möglichkeit eines mechanischen Einflusses der Luftdruckverminderung auf die Blutzirkulation geltend gemacht und allgemein[1]) akzeptiert worden sind, erscheint es doch auch nötig zu versuchen, die physikalischen Grundlagen klar zu stellen, welche die von H. Nick und mir beobachteten Erscheinungstatsachen zu erklären die Möglichkeit bieten. Es möge deshalb gestattet sein, auf diese

1) Vgl. die Darlegungen von O. Cohnheim »Alpinismus« Ergebn. d. Physiol., Bd. 12, S. 646—647 und Morawitz »Einfluß des Höhenklimas auf die Menschen« Verhandl. d. 22. Jahresvers. des Allg. deutsch. Bäderverbandes 1914, S. 2.

Frage näher einzugehen und dabei einen das Verständnis, wie ich glaube, erleichternden schematisch-physikalischen Versuch und die sich aus demselben ergebenden Gesichtspunkte hier kurz mitzuteilen.

Daß die Kraft des Luftdruckes und ebenso eine Verminderung derselben, auch wenn sie von allen Seiten sich gleichmäßig auf die Körperoberflächen geltend macht, dennoch im Inneren des Körpers nicht überall in gleicher Weise zur Wirkung gelangt, hat seinen Grund, wie aus den vorhergehenden Betrachtungen bereits sich ergeben haben dürfte, einerseits darin, daß durch feste Teile, wie die Knochen hindurch, der Luftdruck sich nicht unmittelbar geltend zu machen vermag, so daß er z. B. auf die Gelenkflächen nur von der Seite des beweglichen Teiles her wirksam werden, mithin auch nur durch ihm in dieser Richtung entgegenwirkende Kräfte, wie z. B. die Schwerkraft in seinem Einfluß verringert werden kann, andererseits aber darin, daß im Körper selbst auch noch andere, vom Luftdruck unabhängige Kräfte wie die Elastizität, Muskel- und osmotische Kraft usw., der Kraft des Luftdruckes gleichfalls entgegenwirken, so daß an den verschiedensten Teilen, entsprechend dem jeweiligen Wirksamwerden solcher Gegenkräfte, der Effekt des Luftdruckes verändert wird.

Alle diese Kräfte als solche und in ihren Größendifferenzen zueinander können aber erst dann und nur in dem Umfang mechanisch in Erscheinung treten, wenn und soweit sie aus dem Zustande der potentiellen Energie in kinetische Energie überzugehen vermögen. Diese Möglichkeit ist aber nur gegeben unter der Voraussetzung gleichzeitig eintretender Massenverschiebungen oder Volumensänderungen.

Die Umfänglichkeit solcher Massenverschiebungen und Volumensänderungen wird aber bei der verschiedenen Beschaffenheit und verschiedenen Anordnung der Körpergewebe in den verschiedenen Teilen des Körpers eine sehr wechselnde sein. So werden sich z. B. flüssige Massen wie das Blut innerhalb der Gefäßbahnen leicht verlagern können, während flächenhaft ausgespannte Gewebe Massenverlagerungen und Volumensänderungen in bestimmten Richtungen infolge geringer Beweglichkeit ihrer Teile und wegen ihrer geringen Durchlässigkeit für Flüssigkeiten und selbst Gase, unter Umständen sehr eng begrenzen, ja, wie z. B. bei den Gelenkwänden, nahezu ausschließen können[1]).

Hierbei kommt noch in Betracht, daß selbst da, wo eine geringe Durchlässigkeit solcher Membranen, wie z. B. an der Pleura zweifel-

1) Deshalb kann ein Auseinanderweichen der Schlußflächen auch nur unter Vermehrung der Synovialflüssigkeit eintreten, welch letztere nur langsam erfolgen wird, vgl. S. 430

los vorliegt, dennoch während des Lebens infolge von Resorptionsvorgängen die wirklich eintretenden geringen Verlagerungen von Massen rückgängig gemacht und so ausgeglichen werden, daß ein mechanischer Effekt doch nicht hervortritt.

Gehen wir nun von diesen Gesichtspunkten aus, so ist klar, daß ein mechanischer Effekt der Luftdruckerniedrigung, in unserem Fall am großen Kreislauf, nur unter der Voraussetzung wird eintreten können, erstens daß Verhältnisse vorliegen, welche bedingen, daß der Luftdruck bei einem Wechsel sich nicht auf alle Teile des Gefäßsystems in gleichem Maße geltend zu machen vermag, weil z. B. seiner Kraft andere Kräfte entgegenwirken, so daß hierdurch Stromgebiete von ungleicher Druckbelastung entstehen; sowie zweitens, daß die gleichzeitige Möglichkeit vorliegt, daß Massen (Blut) auf Grund dieser Druckunterschiede von Gebieten höheren Druckes in solche niedrigeren Druckes sich zu bewegen Gelegenheit haben. Es werden sich dann diejenigen Stromgebiete niedrigerer Druckbelastung stärker als die höherer Belastung füllen müssen, wenn wir zunächst den Tonus der Gefäßwände als konstant annehmen. Nun wurde wiederholt schon bei Besprechung der Verhältnisse des Lungenkreislaufes auf die große Bedeutung der elastischen Kraft der dehnbaren und kontraktilen Gewebe als auf ein dynamisches Moment hingewiesen, das in seiner Größe unabhängig von dem Luftdruck, auch die Wirkung einer Luftdruckverminderung auf andere zu ihm entsprechend gelagerte Teile zu beeinflussen, d. h. herabzusetzen imstande ist. Daß, wenn schon eine einzelne solche gespannte Membran wie bei unserem obigen Kugelversuch[1]) durch ihre elastische Kraft einen Druckunterschied zu bewirken vermag, wenn der Luftdruck nur von einer Seite auf sie einwirkend, sie aus ihrer elastischen Gleichgewichtslage zu drängen genötigt ist, mehrere, ja zahlreiche solche übereinander gelagerte Membranen, auch wenn jede einzelne nur schwach auf Spannung in Anspruch genommen wird, in erhöhtem Maße hierzu befähigt sein werden, dürfte nicht zu bezweifeln sein.

Nun sind aber die Gefäße des Körpers von der Oberfläche nach dem Innern zu, je tiefer sie liegen, von um so zahlreicheren solchen elastischen Schichten von Membranen, Faszien, Sehnen, Muskeln usw. bedeckt, welche von der Peripherie nach dem Zentrum des Rumpfes, bzw. der Achse der Extremitäten hin in mannigfachster Form und Anordnung Spalträume überspannen, in welchen die Gefäße verlaufen.

---

1) Vgl. Fig. 2, S. 431 und Taf. I, Fig. 2.

Die Spannung dieser verschiedenen Gewebe hängt zwar zum Teil mit von der Füllung der Gefäße und dem in ihnen herrschenden Druck, aber doch auch unmittelbar von dem Tonus der Muskeln und der Spannung der Faszien und der elastischen Gewebeelemente, sowie von der osmotischen Spannung der Gewebe als solchen ab und stellt an oberflächlichen Geweben das dar, was man als den Turgor derselben bezeichnet.

Schon dieser normale Turgor der oberflächlichen Gewebe stellt an sich ein gewisses, der Wirkung einer Luftdruckerniedrigung auf die tieferen Gewebe Widerstand leistendes Moment dar. Die Spannung aller dieser verschiedenen, elastischen Widerstand leistenden Teile des Körpers wird sich bei einem gleichmäßig bestehenden Luftdruck mit demselben und untereinander in eine Gleichgewichtslage einstellen, welcher sich auch das Gefäßsystem und die Blutverteilung in demselben regulatorisch anpaßt. Ja, es muß sich dieser Einstellung zweifellos auch die Gesamtmenge des Blutes anpassen, welche der Körper zu seinem normalen Funktionieren gebraucht. Bekanntlich ist ja die normale Gesamtmasse des Blutes keineswegs hinreichend, um alle arteriellen Gefäßgebiete gleichmäßig mit einem so starken Strom, wie er für die volle Funktionsentfaltung jedes einzelnen Organes nötig ist, zu versorgen, und sie darf es auch nicht sein, da sonst eine regulatorische Herabsetzung des Blutstromes in den einzelnen Teilen, wie sie zur Erholung und assimilisatorischen Restitution der ermüdeten Organe nötig ist, ausgeschlossen wäre[1]).

Aus diesen Verhältnissen ergibt sich die Notwendigkeit, daß durch den nervösen Gefäßregulationsapparat, jeweils unter Erweiterung der Arterien der funktionierenden Organe und entsprechender Einschränkung des Stromes in den ruhenden Organen unter Verengerung ihres Querschnittes, eine entsprechende ungleiche Verteilung der Blutmassen im Gefäßsystem erfolgt. Dabei wird das Blut stets in die Gebiete geringeren Widerstandes in größerer Menge als in jene größeren Widerstandes strömen. Nun ist aber klar, daß der Widerstand, den ein Gefäßgebiet dem unter Druck stehenden Blutstrom bietet, durch seinen Querschnitt gegeben ist, der seinerseits abhängt von dem Tonus der Wand, sowie dem auf die Wand von innen und dem auf sie von außen einwirkenden Druck, mithin muß, wenn der Tonus der Wand und der Innendruck gleich bleiben, der Außendruck aber abnimmt, unter solcher Verminderung des Widerstandes von außen eine Erweiterung der Strombahn eintreten.

---

1) Vgl. Jacobj, Schlafmittel. Württembg. Med. Korrespondenzbl. 1909.

Daß nun aber wirklich infolge der elastischen Widerstandskräfte der übergelagerten Gewebsschichten die Wirkung einer Luftdruckverminderung auf die Gefäße von der Oberfläche des Körpers nach der Tiefe, wie schon erwähnt, abnehmen muß, läßt sich an der Hand des in beifolgender Abbildung wiedergegebenen schematischen Versuches (vergl. Tafel I, Figur 3 und 4) auch experimentell physikalisch, wie mir scheint, in unzweideutiger Weise zeigen.

Wir haben hier, wie die photographische Aufnahme unserer Versuchsanordnung zeigt, sieben kugelförmige, je mit drei Ansatzröhren versehene, untereinander verbundene Glasräume. Während alle Teile des Systems mit ausgekochtem Wasser gefüllt sind, enthalten die aufrecht stehenden Röhren jeder Kugel an ihrem oberen Ende je eine Luftblase. Diese Blasen lassen sich von den oben befindlichen Hähnen aus genau gleich groß machen. Die beiden seitlichen Röhren der Mittelkugel Nr. 4 enden in zwei kurze, am Ende geschlossene Gummiröhren, und diese sind mittelst Gummikorken mit den nächsten links und rechts angesetzten Kugeln durch die seitlichen Tuben so verbunden, daß die blind endenden Schläuche in ihrer ganzen Ausdehnung frei in die Kugeln 3 und 5 hineinragen. In genau der gleichen Weise sind wieder die Kugeln 2 und 6 mit den Kugeln 3 und 5, und die Kugeln 1 und 7 mit 2 und 6 verbunden. Die nach links und rechts gewandten Röhren der letzten Kugeln 1 und 7 enden aber ebenfalls mit gleichen, am Ende geschlossenen Schläuchen frei in den Raum. Alle diese Schläuche sind von gleicher Elastizität, Wandstärke und dem gleichen Kaliber, auch genau von gleicher Länge, so daß alle sieben Räume untereinander und von der äußeren Umgebung durch elastische Membranen getrennt sind, welche bei gleicher Belastung gleiche Dehnungsbedingungen bieten. Der Luftdruck hat somit Gelegenheit, sich auf den Inhalt der Kugel 4 sowohl, wie auch auf den aller anderen Kugeln von beiden Seiten her geltend zu machen, soweit es nämlich jeweils die trennenden elastischen Membranen zulassen. Da das ganze System bis auf die gleich großen Luftblasen in den oberen Kugelröhren mit ausgekochtem Wasser gefüllt ist, so werden etwaige in den verschiedenen Kugelräumen auftretende Druckdifferenzen durch entsprechend ungleiche Veränderung des Volumens der Luftblasen genau zum Ausdruck gelangen können und müssen.

Bringen wir nun dieses System unter eine Luftpumpenglocke und verdünnen in derselben die Luft, so sehen wir, wie die Luftblasen sich, je mehr sie nach der Mitte zu liegen, um so weniger vergrößern. Ja, wenn alle Verhältnisse in der eben angegebenen Weise genau gleich herzustellen gelang, sehen wir, wie die Größe der Blasen in den vertikalen Röhren gesetzmäßig mit der Verminderung des Außendruckes und mit der Entfernung von beiden Enden, d. h. in gesetzmäßigem Verhältnis zu den zwischengeschalteten, bei unseren Versuchsbedingungen nahezu gleiche Elastizitätsverhältnisse besitzenden Membranen, abnimmt, wobei die Blase der mittelsten Kugel 4 so gut wie unbeeinflußt bleibt. Eine Verbindung der unteren Niveaus der Blasen ergibt dabei zwei von beiden Seiten zur Mitte ansteigende Schenkel von gesetzmäßig gekrümmter Form, wie es

unsere Abbildung 4 zeigt, d. h. es nimmt die Druckwirkung der Außenluft gesetzmäßig in den Kugeln von der Peripherie nach der Mitte hin, infolge der durch sie in Spannung versetzten Membranen ab. Wir sahen auch, wie die Vorwölbung der gespannten Membranen, von dem Ende nach der Mitte hin, immer geringer wird. Lassen wir nun wieder Luft in die Glocke eintreten, so ziehen sich die Luftblasen und ebenso die Membranen, erstere auf ihr anfänglich gleiches Volumen, letztere in ihre ursprüngliche Ruhelage wieder zusammen, wie es unsere Abbildung 3 vorführt.

Wir erhalten aber auch ein gleichartiges Resultat, wenn wir eine horizontal liegende, weite Röhre mit beiderseits nach oben aufgebogenen Enden, welche an ihrer oberen Wölbung kleine, gleich große, halbkugelförmige Vorwölbungen besitzt, so mit zäher Flüssigkeit, (dickflüssigem Kautschuk) füllen, daß in jeder Vorwölbung eine gleich große Luftblase sich befindet. Bringen wir diese Röhre unter Luftverdünnung, so dehnen sich auch hier die Luftblasen von den Enden nach der Mitte hin immer weniger aus, weil der zu überwindende Widerstand der die Röhre füllenden elastischen Masse nach der Mitte hin mit ihrer Schichtdicke wächst.

Ja, würde man aus einer homogenen, elastischen, durchsichtigen Masse eine Kugel herstellen, in welcher sich gleich große Luftblasen von der Peripherie nach dem Zentrum angeordnet finden, so würden auch diese bei Herabsetzung des Luftdruckes, je zentraler sie liegen, eine um so geringere Volumenzunahme zeigen.

Diese Versuche dürften beweisen, daß die Wirkung einer Erniedrigung des äußeren Luftdruckes bei einem System symmetrisch oder auch konzentrisch angeordneter, einer Volumensänderung fähiger Hohlräume, welche von außen nach innen durch gespannte Membranen oder elastische Massen getrennt sind, auf die zentralen Teile um so geringer zur Geltung gelangen wird, je mehr Kraft zur Dehnung der übereinander gelagerten Membranen oder elastischen Massen verbraucht wird. Ist dies aber der Fall, so werden auch in unserem Körper, je nach der Anordnung der Gewebe, in entsprechend modifizierter Weise die Wirkungen des Luftdruckes auf die Blutgefäße und deren Inhalt, je tiefer die Gefäße unter der Oberfläche liegen und je besser die Gewebsspalten, in denen sie verlaufen, nach der Peripherie hin durch überspannende Membranen abgeschlossen sind, sich um so geringer geltend machen, d. h. es werden die oberflächlichsten Gefäße der Luftdruckerniedrigung am umfänglichsten und schnellsten sich anpassend, unter Aufnahme von Blut erweitern, während, je tiefer und abgedeckter die Gefäße liegen, sie um so weniger durch die Luftdruckschwankung beeinflußt werden.

Gelingt es also, den Einfluß des die Verteilung des Blutes auf die in Frage kommenden Stromgebiete regulierenden nervösen Apparates ohne zu starke Herabsetzung des Blutdruckes auszuschalten, so werden sich dann, entsprechend diesen physikalischen Verhältnissen, die oberflächlichen Gefäße bei einer Luftdrucksenkung stärker füllen müssen als die tiefer liegenden. Es werden sogar eventuell ganz zentral verlaufende Arterien, z. B. solche, welche zwischen von Faszien überspannten Knochen liegen oder im Knochen selbst verlaufen, in ihrem arteriellen Druck und in ihrer Füllung von Luftdruckschwankungen hinsichtlich einer unmittelbaren Einwirkung auf ihre Wandspannung von außen so gut wie unbeeinflußt bleiben können. Die von Herrn Nick bei seinen Versuchen in der vorstehenden Arbeit an den Gefäßen der Froschschwimmhaut beobachteten Veränderungen stehen mit dem Ergebnis der eben beschriebenen schematisch-physikalischen Versuche und den sich aus ihnen ergebenden Schlußfolgerungen somit im besten Einklang. Es ist klar, daß gerade die Gefäße der Schwimmhaut ganz besonders günstige Verhältnisse für das Hervortreten solcher Oberflächenwirkung bieten, da sie ja von beiden Seiten unmittelbar unter der Haut liegen. Es ist auch klar, warum, wenn die Veränderungen an den Gefäßen deutlich hervortreten sollen, darauf geachtet werden muß, daß die Schwimmhäute möglichst wenig beim Ausbreiten angespannt werden, worauf ja auch Nick ausdrücklich hinweist.

Nach dem im Vorhergehenden Dargelegten müssen die erweiternden Wirkungen der Luftdruckerniedrigung auf solche oberflächliche Gefäße aber auch um so deutlicher sich zeigen, je weniger die Gefäßnervenzentren ihren regulatorisch ausgleichenden Einfluß geltend zu machen vermögen. In der Tat lassen ja auch diejenigen Versuche Nicks, bei welchen es gelang, den Einfluß des Gefäßnervenzentrums durch Kurare bei noch eben gut erhaltener Zirkulation möglichst weit auszuschalten, eine anhaltende Gefäßerweiterung am deutlichsten hervortreten. Den kompensatorischen Ausgleichungsvorgang bei noch regulierendem Gefäßnervenapparat zeigen uns aber jene Versuche Nicks, bei welchen unter Überkompensation sichtbare Verengerung der Gefäße zunächst eintritt, worauf dann sich in Bälde die Gefäße nach geringem Nachlassen ihres Tonus unter die Norm auf dieselbe wieder einstellen. Diese Versuche lehren aber auch, daß der ganze Regulationsvorgang, sofern der Gefäßnervenapparat gut funktioniert, sehr schnell abläuft. Bei nur kurz anhaltender Luftdruckerniedrigung braucht deshalb ein äußerlich wahrnehmbarer Effekt weder unter dem Bilde einer Hyperämie der oberflächlichen

Teile, etwa unter Rötung der Haut oder der Schleimhäute, hervorzutreten, noch wird sich auch zunächst die Beeinflussung der Zirkulation in einer Blutdruckänderung ausgesprochen und anhaltender geltend machen müssen. Trotzdem keine länger anhaltenden und äußerlich wahrnehmbaren Veränderungen an der Zirkulation selbst zu konstatieren sind, bedingt doch die Luftdruckerniedrigung eine wichtige Veränderung, nämlich eine solche in der Funktion des nervösen Gefäßapparates, durch welche dieser unter Umständen recht stark in Anspruch genommen wird, da er den Tonus der Gefäßmuskeln der oberflächlichen Gefäße um so viel höher eingestellt zu erhalten hat, als der Verminderung der Kraft, mit welcher die verdünntere Luft auf die Außenseite der Gefäße drückt, entspricht.

Unter solchen Umständen werden die negativen Resultate leicht erklärlich, welche Loewy[1]) bei seinen Versuchen erhielt, bei denen er die Blutstromgeschwindigkeit am Tiere bei normalem und vermindertem Luftdruck in der pneumatischen Kammer untersuchte. Es erscheinen diese Versuche, wie schon erwähnt, in ihrer Anordnung zu kompliziert und dadurch zu schwer zu übersehen, als daß bei ihnen gesichert eine so kurze und geringe Veränderung in der Zirkulation durch die Luftdrucksenkung, wie wir sie konstatierten, hätte hervortreten können.

Daß bei schnellem Wechsel des Luftdruckes für kurze Zeit der Blutdruck tatsächlich beeinflußt werden kann, zeigen ja die Nickschen Versuche. Freilich ist dabei zu berücksichtigen, daß die Herabsetzung des Luftdruckes in einer großen pneumatischen Kammer für Menschen, wie sie Loewy anwandte, nicht so schnell erreicht werden kann, wie es in unserer kleinen, für den Frosch konstruierten pneumatischen Kammer von etwa $^5/_4$ Liter Inhalt möglich war, und wo eine halbe Minute genügte, um den Druck auf die Hälfte der Norm herabzusetzen.

Es wird nach dem Gesagten aber auch begreiflich erscheinen, daß die Wirkungen der Druckerniedrigung auf die Zirkulation, sowohl im Höhenklima und in der pneumatischen Kammer, als bei Ballonfahrten und zumal bei schnellem Druckwechsel sehr verschieden bei verschiedenen Menschen ausfallen werden, je nachdem das einzelne Individuum einerseits über eine größere oder geringere Blutmenge verfügt, andererseits sein nervöser Regulations- und sonstiger Gefäßapparat schnell und ausgiebig oder träge und mangelhaft

1) Loewy, Dr., Respiration und Zirkulation bei Änderung des Druckes. Berlin 1895, S. 108 ff.

reagiert und funktioniert. Auch ist ohne weiteres verständlich, daß bei einem unter dem Einfluß einer durch Anpassung in ihrer Wirkung noch nicht ausgeglichenen Luftverdünnung stehenden Individuum stärkere Körperbewegung den Eintritt von Zirkulationsstörungen besonders begünstigt. Kommt es doch bei Bewegungen zu erheblicher Verstärkung des Blutstromes durch die tätigen Muskeln, wodurch dem regulierenden Gefäßnervenapparat der erforderliche Ausgleich der Blutverteilung ganz besonders erschwert wird, so daß er, ihn nach allen Seiten zu erreichen, unter Umständen außerstande sein wird. In diesem Falle kann es dann zum Absinken des Blutdruckes und eventuell zu anämischen Störungen in einzelnen Funktionsgebieten, wie man sie ja im Bilde der Höhenkrankheit beobachtet, kommen, auch wenn das Absinken des Sauerstoffpartialdruckes an sich solchen Effekt noch nicht bedingen würde. — Man wird sich aber auch nicht wundern können, wenn gelegentlich in derartigen Fällen infolge einer sehr energischen überkompensatorischen Tätigkeit des Regulationsapparates es an der äußeren Haut sogar statt zu der an sich zu erwartenden Erschlaffung der Gefäße und Hyperämie, vielmehr zum Erblassen der Haut kommt. In diesem Fall würden wir eben ähnliche Verhältnisse haben, wie sie Nick bei seinen Versuchen an Fröschen beobachtete, deren Gefäßregulation noch nahezu normal erhalten war, und bei denen er konstatieren konnte, daß zunächst sogar eine nicht unerhebliche Verengerung der Gefäße eintrat, die allerdings hier nur kurz dauerte, aber sogar zu Blutdrucksteigerung führen kann, wie er nachwies und auch schon Arons[1]) Versuche zeigen.

Die Erscheinung eines solchen, offenbar auf regulatorischer Überkompensation beruhenden auffallenden Erblassens der Haut habe ich an Bekannten und mir selbst einmal kurze Zeit nach Ankunft im Engadin, wo also noch keine Anpassung erfolgt war, bei der Besteigung des Piz Languard auf der letzten Strecke von 300 m sehr schön zu beobachten Gelegenheit gehabt; es schwand diese Hautanämie sofort, als nach kurzem Aufenthalt auf der Spitze man zu einer Höhe von 3000 m wieder abgestiegen war und rastete.

IV. Erklärung einiger physiologischer Erscheinungen im Höhenklima auf mechanischer Wirkungsgrundlage.

Fragen wir nun, ob und inwieweit sich die verschiedenen Wirkungen des Höhenklimas auf Grund der im Vorhergehenden dargelegten physikalischen Verhältnisse als auf mechanischem Einfluß

1) Dr. E. Aron, Virchows Archiv Bd. 143, S. 410.

der Luftdruckerniedrigung beruhend, auffassen lassen, so dürfte, wie wir gleich zeigen werden, in der Tat wohl die Möglichkeit vorliegen, alle im Höhenklima unter 2000 m auftretenden und als Folgen der Luftdruckerniedrigung anzusehenden Erscheinungen allein auf Grund des geschilderten mechanischen Einflusses der Luftdruckerniedrigung ohne Schwierigkeit zu erklären. Sowohl für den günstigen und störenden Einfluß dieses Höhenklimas auf den normalen Menschen, als auch für die erfolgreiche therapeutische Verwendung desselben bei den verschiedensten Krankheiten läßt sich die mechanische Seite der Wirkung der Luftdruckerniedrigung als der wesentliche Faktor ansprechen. Es wäre also auch nicht mehr nötig, die doch wohl von den meisten Ärzten bisher mit einem gewissen Gefühl innerer Unbefriedigtheit[1]) akzeptierte Deutung beizubehalten, daß die Erfolge unserer Höhenkurorte vor allem auf einem, wenn auch nicht subjektiv sich bemerkbar machenden ungenügenden Sauerstoffgehalt der Luft, d. h. auf einer schwachen Erstickung beruhen.

Aber auch bei größeren Höhen dürften neben dem hier ja zweifellos vor allem bedeutsamen Absinken des Sauerstoffpartialdruckes mit seinen sich für die innere Atmung und den Chemismus des Organismus ergebenden Konsequenzen die geschilderten Folgen des mechanischen Einflusses der Luftdruckerniedrigung doch auch mit von Bedeutung sein, so daß für eine wirklich sachgemäße vollständige Erklärung der Gesamterscheinungen auch hier dieser Faktor nicht wird entbehrt werden können. Festzustellen, inwieweit unter verschiedenen Bedingungen der eine, inwieweit der andere Faktor in solchen größeren Höhen jeweils überwiegend in Betracht kommt, wird selbstverständlich Schwierigkeiten bieten, und wird besonderer Untersuchungen bedürfen.

Es möge aber trotz des engen Rahmens, in welchem eine Darstellung wie die vorliegende sich zu halten hat, doch gestattet sein, in Kürze zu versuchen, die Erklärung wenigstens einiger der wichtigsten Wirkungen des Höhenklimas auf Grund des von uns dargelegten mechanischen Einflusses der Luftdruckerniedrigung zu geben.

Blutveränderung.

Als die bedeutsamste der im Höhenklima auftretenden Erscheinungen wird zurzeit wohl die Veränderung betrachtet, welche das

---

1) Daß auf Grund der zurzeit herrschenden Anschauungen, d. h. bei Ignorierung des mechanischen Einflusses der Luftdruckerniedrigung, für das Zustandekommen der Mehrzahl der therapeutischen Erfolge des Höhenklimas jede physiologische Erklärung fehlt, gibt neuerdings sowohl Cohnheim, a. a. O. S. 654, als Morawitz, a. a. O. S. 5 unumwunden zu.

Blut in seiner Zusammensetzung und zwar schon beim Übergang des Menschen aus dem Flachland in Höhenlagen wie die von Davos und Arosa von 1500—1800 m erfährt. Daß diese Veränderungen, welche sowohl in einer Vermehrung der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes, als auch in dem Auftreten verschiedener (Entwicklungs-) Bildungsvorstufen der roten Blutkörperchen bestehen, in gesetzmäßiger Aufeinanderfolge nach dem Übergang in die erwähnten Höhen auftreten, ist in neuester Zeit wieder durch die äußerst sorgfältigen und unter schärfster Kritik der angewandten Methoden von Bürker[1]) ausgeführten Untersuchungen zweifellos bewiesen.

Bürker kommt zu dem Ergebnis, daß bei der Blutveränderung es sich offenbar um zwei zeitlich und dem Wesen nach verschiedene Vorgänge handelt. Nämlich einerseits um eine sofort mit dem Höhenwechsel einsetzende, starke Vermehrung der Blutkörperchen und des Hämoglobins, welche noch besonders durch ein stärkeres Auftreten von Bildungsvorstufen der Blutkörperchen charakterisiert ist, und von ihm auf ein akutes Inzirkulationtreten bereits vorhandener, an den Bildungsstätten zurückgehaltener Blutreserven zurückgeführt wird, andererseits, um eine sich dann später anschließende, bis zur Erreichung der neuen Einstellung allmählich abnehmende, gesteigerte Blutneubildung.

Beide Vorgänge betrachtet Bürker als durch den Reiz ausgelöst, welchen, infolge des mit der steigenden Höhe verminderten Sauerstoffpartialdruckes der Luft die ungenügende Sauerstoffversorgung auf die Bildungsstätten des Blutes ausübt.

Es fragt sich nun aber, lassen sich die vorliegenden Erscheinungstatsachen nicht auch, unabhängig von der doch immerhin im Verhältnis zur Blutvermehrung geringen Herabsetzung des Sauerstoffpartialdruckes in den Alveolen, auf Grund der mechanischen Wirkung der Luftdruckerniedrigung erklären, welche zu den geschilderten Veränderungen der Blutverteilung und des Blutstromes führen. Es ist zunächst klar, daß der gleiche Reiz des Sauerstoffmangels, wie er auf die Gewebe bei unvollkommener Sättigung des Bluthämoglobins in den Lungen zur Wirkung kommt, auch ebensowohl wird entstehen können und müssen, wenn bei gleich bleibenden Verhältnissen des Gaswechsels in der Lunge die Zeit, in der eine bestimmte Blutmenge die Lunge passiert, zunimmt, wie es bei unverändertem Blutbestand des Körpers, wie erwähnt, durch eine Erweiterung der Lungenstrombahn an sich schon der Fall sein wird. Nun kommt aber hinzu,

1) Bürker, Die physiologischen Wirkungen des Höhenklimas. Zeitschr. f. Biologie Bd. 61, N. F. 43, S. 379 ff.

daß auch im großen Kreislauf unter der mechanischen Wirkung der Luftdruckerniedrigung die oberflächlichen Gefäßgebiete zu stärkerer Füllung neigen. Es wird also eine gewisse Blutmenge in diesen beiden Stromgebieten länger verweilen, da bei der verbreiterten Strombahn auch die Stromgeschwindigkeit herabgeht, und so der Zirkulation und damit der inneren Atmung entzogen.

Wir hätten somit hier den gleichen Effekt, wie ihn eine Blutentziehung oder sonstige Einschränkung der Ausnützung des vorhandenen Hämoglobins zur Sauerstoffübertragung in die Gewebe mit sich bringt.

In der Tat haben ja auch z. B. die Versuche Bürkers mit künstlichem Pneumothorax, und diejenigen von O. Bruns[1]) mit der Unterdruckatmung, bei welcher der mechanische Faktor als wesentlich ja allgemein anerkannt wird, eine gleichartige Veränderung im Blutbilde ergeben. Freilich bleibt dabei unerklärt, wie der Reiz des Sauerstoffmangels in den Geweben zu dem plötzlichen Inzirkulationtreten der Blutelemente aus den Depots der Bildungsstätten Veranlassung geben soll. Daß, wenn es sich wirklich dabei um eine Ausspülung handelt, diese doch wohl im Grunde nur auf Wirksamwerden mechanischer Kräfte zurückzuführen sein wird, dürfte kaum zu bezweifeln sein.

Nun habe ich vor einiger Zeit in einer kleinen Betrachtung[2]) über den Funktionsmechanismus der Nieren darauf hingewiesen, daß bei der Harnbildung vielleicht das Wirksamwerden eines sogenannten hydraulischen Widderstoßmechanismus im Glomerulus als ein für den Blutstrom in der Niere, zumal im zweiten Kapillarnetz wichtiger Faktor mit in Betracht kommt, bei welchem der Verlauf der Pulswelle, mithin der Tonus der Gefäßwand eine bedeutsame Rolle spielt. Man könnte sich denken, daß ein ähnlicher Mechanismus für den Blutstrom im Knochenmark in Betracht käme, der zu stärkerer Durchströmung desselben und hierdurch zur Ausspülung der bereits mobilen Teile führte. Auf die Art dieses Mechanismus hier näher einzugehen würde zu weit führen. Die Behandlung dieser Frage möchte ich deshalb einer späteren Mitteilung vorbehalten.

Käme solcher Mechanismus in Frage, so wäre es auch denkbar, daß das bloße Auftreten einer gewissen, den Pulsablauf ändernde Erschlaffung der Arterienwand, wie sie ebensowohl unter Verminderung des von außen auf die Gefäße wirkenden Druckes, wie durch ungenügende Sauerstoffspannung im Blut entstehen kann, zu einem verstärkten Blutstrom durch das Knochenmark und damit zu

1) O. Bruns, Med. Klinik 1913, Nr. 42.

2) Münchner Med. Wochenschr. 1911, Nr. 36, Zur Mechanik der Nierensekretion.

einer Art Ausspülung desselben führt. Es wäre damit der sogenannte blutbildende Reiz der Sauerstoffverarmung des Blutes auf eine mechanische Veränderung in der Zirkulation zurückgeführt, welche auf ganz verschiedenen primären Grundlagen zustande kommen könnte. Wir hätten also unter diesen Umständen für die in Frage kommenden Möglichkeiten der Beeinflussung zwar verschiedene Ursachen, die aber im Grunde dann doch auf den gleichen Mechanismus einer besseren Durchspülung des Knochenmarks hinauslaufen würden.

Atmung.

Was nun weiter die Atmung betrifft, so würde sich, wie schon erwähnt, die allgemein anerkannte Abnahme der Vitalkapazität bei absinkendem Luftdruck mit der schon von Saussure und den alten Naturforschern angenommenen, später auch von Kronecker wieder vertretenen und im Eingang dieser Mitteilung von uns noch einmal physikalisch eingehender begründeten stärkeren Füllung der Lungengefäße erklären, welche den Alveolarraum verengert und zugleich die Dehnbarkeit des Lungengewebes herabsetzt.

Vielleicht könnte auch in Fällen sehr akuten Druckwechsels eine Verminderung der zentralen Innervation der Muskeln und ihrer eigenen Kontraktionsenergie in Frage kommen, welche infolge der stärkeren Füllung der Lungen und, wie wir ja gesehen haben, der oberflächlichen Arterien und wohl auch der Venen mit Blut entsteht, da es so im großen Kreislauf, speziell für den nervösen Zentralapparat und die Muskeln wohl zu einer gewissen Anämie kommen kann, besonders bei solchen Individuen, deren Gesamtblutmenge gerade an der unteren Grenze der Norm oder gar unter derselben liegt. Daß solche anämische Störungen der Atmung auch sonst bei stärkerer Inanspruchnahme der Muskeln und unter Bedingungen, welche das Gefäßnervenzentrum zwingen, einzelnen Gebieten, z. B. auch dem der Haut, des Darms usw. größere Mengen Blut zuzuführen, verstärkt auftreten werden, ist klar. Ebenso wird aber auch noch die Herabsetzung des Sauerstoffpartialdruckes als ein um so wesentlicheres Moment für Veränderungen in der Funktion der Atmung in Frage kommen, um je größere Höhen es sich handelt.

Als Grund für die in den verschiedenen Funktionen nach einiger Zeit durch Anpassung eintretende Rückkehr zur Norm dürfte wohl vor allem, aber doch nicht ausschließlich, die sich einstellende Blutvermehrung anzusehen sein, welche dann wieder eine normale Blutverteilung trotz der dauernden Vergrößerung des Volumens der Strombahn dem Körper erlaubt. In ihr ist wohl auch vor allem der Grund

für die Rückkehr der zunächst beschleunigten Atmung zur Norm zu sehen. Wenn nach einiger Zeit trotz der fortbestehenden stärkeren Blutfüllung der Lungen die Vitalkapazität wieder auf das normale Maß steigt, so ließe sich dies wohl einerseits auf eine Aktivitätshypertrophie der Atemmuskulatur, vielleicht auch mit auf eine erleichterte und erweiterte Beweglichkeit der Rippen in ihren Gelenken [1]), welche eine stärkere Volumensänderung des Thorax ermöglichen, andererseits auf eine Steigerung der Dehnbarkeit des unter der stärkeren Volumensänderung des Thoraxraumes stärker auf Dehnung in Anspruch genommenen Lungengewebes zurückzuführen. So wird die anfängliche Verkleinerung der Alveolenräume ausgeglichen und nun auch der Nutzeffekt der Durchblutung der Lunge für den Gaswechsel des Blutes bei bestehenbleibender Hyperämie voll zur Geltung gelangen können.

Ob die kompensatorische Anpassung der Atmung mehr durch Vermehrung der Atemfrequenz oder durch Vergrößerung des Einzelvolumens jeweils erreicht wird, wird wiederum individuell verschieden sein, und je nach der disponiblen Blutmenge und der Gefäßregulationsbreite, sowie auch je nach der Leistungsfähigkeit der gewöhnlichen und der regulatorischen Ausgleichfähigkeit der auxiliären Atemmuskulatur schwanken. Deshalb wird hier eine durch Übung bereits gewonnene gesteigerte Breite der Anpassungsfähigkeit sich geltend machen.

Da die in größeren Höhen von über 3000 m eintretende Lockerung der Gelenke eine größere Inanspruchnahme der Muskeln bedingt, so wird infolge der hieraus sich ergebenden Steigerung der Arbeitsleistung auch der Stoffwechsel zunehmen, und infolge der damit nötig werdenden vermehrten Kohlensäureausscheidung auch die Atmung wieder gesteigert werden, und dies muß in besonders prägnanter Weise beim Gehen und Steigen hervortreten. Die mit diesen an die Muskulatur gestellten höheren Anforderungen sich allmählich einstellende Arbeitshypertrophie der Muskeln wird aber auch zu Eiweißansatz im Körper und zu einer entsprechenden Änderung in der Stoffwechselbilanz führen können, wie sie Zuntz und seine Mitarbeiter [2]) tatsächlich beobachteten.

Herz und Gefäßsystem.

Auch die funktionellen und die aus ihnen sich ergebenden anatomischen Änderungen am linken und rechten Herzen lassen sich sehr wohl in Beziehung zu der veränderten Blutverteilung, wie wir sie

1) Vgl. das in der Deutsch. med. Wochenschr. 1907 Nr. 1 über Gelenke Gesagte.

2) Vgl. a. a. O., S. 288.

als Folge des mechanischen Einflusses der Luftdruckerniedrigung schilderten, setzen. Um den Blutdruck in den Arterien auf normaler Höhe zu halten, wird vom Herzen mehr Blut gefördert werden müssen, da in der Höhe dem Gefäßnervenzentrum allein bei der Tendenz geringerer Spannung auch in den ausgedehnten oberflächlichen Kapillargebieten, welche dem Nerveneinfluß entzogen sind, es meist nicht gelingen wird, längere Zeit hier die Strombahn entsprechend einzuengen.

Wenn also beim Übergang in die Höhen die Pulszahl steigt, können wir dies als eine Folge des geringeren Widerstandes im arteriellen System sehr wohl ansehen, wobei aber auch gleichzeitig in Betracht kommt, daß das Herz bei der relativ im Verhältnis zum erweiterten Gefäßsystem verminderten Blutmenge diesen Mangel an Blut durch beschleunigte Schlagfolge ausgleichen muß, um die nötige Stromgeschwindigkeit in den Arterien und Kapillaren zu erreichen.

Es ist klar, daß unter diesen Umständen gleichzeitige Muskelarbeit die Pulszahl noch erheblicher steigern wird, da mit der Tätigkeit der Muskeln der Blutstrom in ihnen eine bedeutende Verstärkung erfährt, so daß es dann dem Gefäßzentrum wesentlich erschwert wird, durch kompensatorische Verengerung anderer Stromgebiete den zur Erhaltung des Blutdruckes nötigen Ausgleich allein zu erreichen, so daß dann die Mithilfe einer gesteigerten Herzarbeit noch umfänglicher nötig wird.

Hierauf ist es dann wohl auch vornehmlich mit zurückzuführen, daß die sphygmographische Pulskurve, welche in der Höhe bei völliger Ruhe meist keine nennenswerte Abweichung von der Norm zeigt, weil hier ein kompensatorischer Ausgleich noch möglich ist, bei Bewegungen und vor allem bei Marschleistungen sehr bald die bekannte Ermüdungsform zeigt, welche infolge der ungenügenden Füllung der Radialis bei Herabsetzung ihrer Wandspannung entsteht. Das Herz ist dann eben nicht mehr imstande mit der zur Verfügung stehenden Blutmenge trotz Beschleunigung des Pulses in dem Gefäßsystem die nötige Füllung zu erreichen, weil die erweiterten Lungengefäße, oberflächlichen Arterien und Venen und dann auch die Muskelgefäße in sich zu viel Blut aufnehmen, als daß dies vom Gefäßzentrum aus ausgeglichen werden kann.

Diese Form der Ermüdungskurven treten nach Kronecker aber offenbar mehr bei schwächlichen, d. h. wohl auch anämischen Menschen auf, während stärkere, blutreichere Individuen die normale Form unter gleichen Bedingungen noch zeigten[1]).

1) Vgl. Kronecker, Kurven. Die Deutsche Klinik, Leyden, Bd. 11, 1907, S. 107 u. ff.

Nun hat man bekanntlich auch eine Vergrößerung des rechten Herzens beobachtet, und es fragt sich, ob auch diese mit der von uns dargetanen veränderten Blutverteilung und Zirkulation sich in Beziehung bringen läßt. Zunächst dürfte klar sein, daß nach unserem oben gegebenen Schema Fig. 3, ebenso wie in den Lungengefäßen, infolge der Herabsetzung des intrathorakalen Druckes auch das Blut aus der Leber und den Bauchvenen in das rechte Herz stärker angesaugt und dieses stärker gefüllt wird. Es kommt aber hinzu, daß sich die Venen, zumal die oberflächlichen, bei der größeren Durchlässigkeit der Kapillaren (vgl. Nick) schneller füllen werden. Wenn nun noch infolge der veränderten Arterienpulsschwankung bei Bewegung die Entleerung der Venen nach dem Herzen zu, wie ich es andern Orts[1]) darlegte, verstärkt wird, auch vielleicht noch bei Bewegungen der Braunesche Venenpumpmechanismus[2]) wirksam sich geltend macht, so wird dann dem Herzen eine so große Blutmenge, zumal nach erfolgter Anpassung der Blutmasse an die Höhe, zugetrieben werden, daß es sowohl zu einer Dehnung des rechten Herzens, wie zu einer Vergrößerung seiner Arbeit kommt, die dann sehr wohl zu einer Hypertrophie unter Erweiterung des Ventrikels führen kann, wie man sie beobachtet, ja sogar bei gewissen Hochgebirgstieren neuerdings[3]) als Regel gefunden hat. Die Grundlage ihres Entstehens würde also eine ähnliche sein, wie sie auch für die des Münchener Bierherzens in Frage kommen dürfte, nämlich eine Volumenzunahme des Blutes bei Herabsetzung des Gefäßtonus, stärkerer Füllung der Venen und so beschleunigter Zirkulation.

Werden nun aber durch Muskelbewegungen die eben erwähnten, für den Venenrückstrom nach Braune so wichtigen Sehnen und Faszienpumpapparate in Tätigkeit gesetzt, und wird durch Streckung der vorher erschlafften Venen ihr Blut gewaltsam dem Herzen zu entleert, wie dies in akuter Weise beim Bergsteigen und Klettern vorkommen wird und muß, so werden durch die hierbei leicht eintretende Überlastung des rechten Herzens, ehe Kompensation eingetreten ist, sehr wohl auch Unregelmäßigkeiten der Herztätigkeit auf Grund einer Ermüdung eintreten können, wie man sie ja, zumal auch bei Gebirgstouren in größeren Höhen unter entsprechenden Bedingungen nicht selten auftreten sieht, da hier dann durch die

1) Vgl. Jacobj, Württemb. Med. Korrespondenzblatt 1909, Zur Pharmakol. d. Schlafmittel.

2) Braune, Festgabe f. Karl Ludwig 1874, Vogel, Leipzig, S. 1, ff.

3) J. Strohl, Die Massenverhältnisse des Herzens im Hochgebirge, 1910, zitiert nach Heger a. a. O.

Dehnung und die Überlastung, welche das Herz erleidet, es in der für seine Restitution so wichtigen diastolischen Ruhepause beeinträchtigt wird[1]).

Es ergibt sich aber auch noch hinsichtlich des Gefäßsystems ein neuer Gesichtspunkt von Wichtigkeit. Wie das Atemzentrum wird auch das Gefäßnervenzentrum, wie Nick es in seinen Versuchen demonstriert hat, sofort mit der Luftdruckerniedrigung in kompensatorische, regulierende Tätigkeit treten. Auf längere Zeit wird es ihm aber nicht möglich sein, durch Steigerung der Innervationsenergie den Ausgleich allein zu bewirken und aufrecht zu erhalten, vielmehr werden zu einer wirklich erfolgreichen, dauernden Anpassung auch die Erfolgsorgane, d. h. die Gefäße selbst unter Vermehrung ihres funktionellen Gewebes sich stärker entwickeln müssen. So wird es, wie anzunehmen, am Gefäßapparat, als ein den nervösen Gefäßtonus unterstützendes Moment, dazu kommen, daß eine Aktivitätshypertrophie auch der Gefäßmuskulatur[2]) in den zur stärkeren Erweiterung neigenden Gefäßgebieten eintritt.

Durch solche Verstärkung der Gefäßwand würde dann die übermäßige Dehnbarkeit und Erschlaffung der Gefäße, soweit sie nicht durch die vermehrte Blutmenge ausgeglichen wird, beseitigt werden, womit dann alle funktionellen Teile sich angepaßt hätten.

Daß eine solche regulatorische Inanspruchnahme und Anpassung des zentralen und peripheren, der Luftdruckschwankung ausgesetzten Gefäßapparates (Haut, Schleimhäute, Darm) bei den verschiedensten Erkrankungen und Krankheitsdispositionen therapeutisch nicht ohne Interesse wäre, zumal in solchen Fällen, welche mit atonischen Zuständen dieser Gefäßgebiete verbunden sind, liegt auf der Hand. Aber auch für den Gesunden wird eine solche Verbreiterung des Anpassungsvermögens seines oberflächlichen Gefäßapparates sich als ein seine Leistungs- und vor allem seine Widerstandsfähigkeit im allgemeinen steigernder Effekt erweisen.

Ein längerer Aufenthalt in größeren Gebirgshöhen würde also auch nach dieser Richtung für Kranke und Gesunde von Nutzen sein können. Unter diesem Gesichtspunkt würde dann aber auch ein wiederholter, ja regelmäßiger Wechsel des Aufenthaltes hinsichtlich der Höhe, d. h. eine periodisch immer nur für kurze Zeit gesteigerte Inanspruchnahme der nervösen Gefäßregulationsapparate, wie es bei

1) Vgl. Arch. f. exper. Path u. Pharmakol. Bd. 44, S. 394 u. 395.

2) Vgl. U. Friedmann, Virchows Arch. 1900, Bd. 159, S. 541, Veränderung kleiner Arterien bei Nierenerkrankung.

täglichem Auf- und Absteigen bei Gebirgstouren erfolgt, im Sinne einer Gefäßgymnastik ein nicht unerhebliches therapeutisches und allgemein hygienisches Interesse gewinnen. Ja, selbst beim Wechsel der Höhe ohne aktive Bewegung beim Hinauf- und Hinabfahren mittelst Wagen oder Eisenbahnen, z. B. auch unter Verwendung der modernen Bergbahnen der Schweizer und Tiroler Gebirge ließe sich diese Gymnastik heutzutage bei zum Bergsteigen zunächst noch nicht befähigten Individuen ohne Schwierigkeit zur Wirkung bringen. Solche periodische, systematisch durchgeführte Höhenwechsel im Sinne einer Gefäßnerven- und Gefäßmuskel- ja Herzgymnastik werden für Gesunde, wie bei verschiedenen krankhaften Zuständen von Nutzen sein, indem sie, zumal auf den Hautgefäßapparat ähnlich wie das Sool- und Seebad wirken, mit denen ja die Höhenkuren in ihrer Wirkung so manche Ähnlichkeit haben. Solche Höhenwechsel könnten, systematisch verwendet, somit einen in seinem Wert nicht zu unterschätzenden neuen Kurfaktor unserer modernen klimatischen Gebirgskurorte darstellen, hinsichtlich der Hautgefäße, auf ähnlicher Grundlage, wie dies seinerzeit im Entwurf zur Einleitung zum Deutschen Bäderbuch[1]) eingehender für die Sool- und Seebäder dargelegt wurde. Auch die Terrainkuren im Hochgebirge würden damit eine ganz neue Seite therapeutischer Bedeutung gewinnen.

Verdauungsapparat.

Auch die in dem Gebiete des Verdauungsapparates zunächst auftretenden Störungen und die dann später vorteilhafte Steigerung seiner Funktionen lassen sich in kausalen Zusammenhang mit der durch die Luftdruckerniedrigung mechanisch bewirkten, veränderten Blutverteilung bringen.

Gerade das System der Vena portae ist es ja, welches auf einen sehr ausgiebigen Blutstrom angewiesen ist, so daß bei ungenügender Blutzufuhr und unvollkommenem Gefälle hier Störungen, sowohl des Verdauungsvorganges als der Darmbewegungen und Resorptionsvorgänge sehr leicht Platz greifen werden. Nun wird aber bei Absinken des Luftdruckes, zumal bei Leuten mit schlaffen Bauchdecken, die Druckerniedrigungswirkung sich auch auf die Bauchgefäße unter Verbreiterung ihrer Strombahn zweifellos nach den oben besprochenen Verhältnissen geltend machen, und zwar vor allem im Gebiet der Vena portae, welche sich in das zweite Kapillarnetz der Leber auf-

1) Vgl. Entwurf zur pharmakolog. Einleitung f. d. deutsche Bäderbuch 1906, S. 16 und 62 und Einleitung z. deutschen Bäderbuch, S. LXX.

löst. Die Bedingungen für eine Ansammlung von Blut im Mesenterialvenensystem sind somit besonders günstige. Es wird freilich auch hier wohl der Splanchnikus durch Verengerung der Mesenterialarterien bis zu einem gewissen Grad die Blutzufuhr kompensatorisch regulierend herabsetzen können. Aber das Blutstromgefälle in den Kapillaren des Darmes und seinen drüsigen Apparaten, welches durch die stärkere Füllung der Mesenterialvenen herabgesetzt ist, wird durch solche Verengerung der zuführenden Arterien, da durch sie eine weitere Blutdrucksenkung in den kleinen Endarterien entsteht, nur noch mehr geschädigt werden. So wird es leicht zu einer kapillären und venösen Hyperämie kommen. Sie wird, wie man dies ja auch bei ungenügender Zirkulation und venöser Hyperämie in den Bauchorganen aus anderen Gründen sieht, zu vermehrter Peristaltik, eventuell zu Übelkeit und Erbrechen, häufiger zu Durchfällen führen, falls nämlich genügende Flüssigkeitsmengen im Darme vorhanden sind. Bei den so entstehenden Zirkulationsverhältnissen werden auch die Sekretions-, ebenso wie die Resorptionsvorgänge, welche beide einen starken Kapillarstrom mit gutem Gefälle voraussetzen, notleiden, so daß man sich nicht wundern kann, wenn in den ersten Tagen des Aufenthaltes im Höhenklima viele Individuen den Appetit verlieren und ihre Verdauung unter Neigung zu Durchfällen gestört ist.

Es werden solche Störungen leichter hervortreten bei Individuen mit geringer Blutmenge und unvollständiger Gefäßregulationsbreite, aber auch dann, wenn die Muskeln infolge stärkerer Inanspruchnahme gleichfalls eine Verstärkung ihres Blutstromes beanspruchen. Freilich wird bei Touristen, welche sofort in der Höhe marschieren, infolge des dann leicht eintretenden umfänglicheren Wasserverlustes durch Verdunstung und auch infolge der zunächst eintretenden Tendenz des Organismus, die Flüssigkeitsmenge des Blutes behufs leichterer Füllung des auch durch die Muskeltätigkeit erweiterten Gefäßsystems zu vermehren bei gleichzeitiger Herabsetzung der Funktion der ihr Sekret in den Darm ergießenden Drüsen, es zu vorübergehender anfänglicher Anhaltung des Stuhlganges kommen können, und erst am zweiten oder dritten Tage des Aufenthaltes im Höhenklima wird sich dann die Neigung zu dünneren und häufigeren Entleerungen einstellen. Störungen solcher Art habe ich bei mir und anderen bei Übergang ins Gebirge sehr häufig beobachten können.

Bei sehr akutem Höhenwechsel werden sich aber, zumal bei blutarmen Individuen, solche Appetitlosigkeit, Übelkeit und Verdauungsstörungen infolge Erweiterung der Gefäße auch einfach auf Grund einer Gehirnanämie gelegentlich einstellen, in welchem Falle

diese Störungen sich dann aber durch Tieflagerung des Kopfes in ruhig ausgestreckter Lage meist sehr schnell beseitigen lassen, wie ich dies gleichfalls durch Versuche an solchen Personen selbst zu beobachten Gelegenheit hatte.

Haben sich aber später Blutmenge und Gefäßapparat den neuen Verhältnissen angepaßt, so wird sich dann mit dem Einsetzen der bereits erwähnten kompensatorisch-hypertrophischen Vorgänge, der Vermehrung des Blutes, der Hypertrophie des Herzens und der Gefäßmuskeln, sowie in größeren Höhen auch des Skelettmuskelapparates, und dem so entstehenden Bedürfnis nach Eiweiß- und Kohlehydratzufuhr zur Deckung des neugebildeten funktionellen Gewebes und seiner gesteigerten Funktionsleistungen, aber auch zur Deckung des eventuell auf Grund der besseren Hautdurchblutung entstehenden größeren Wärmeverlustes durch die hiermit nötig werdende vermehrte Zufuhr von Kalorieen, d. h. von Fett in der Nahrung, ein gesteigertes Nahrungsbedürfnis im allgemeinen, d. h. vermehrter Appetit und Hunger, einstellen. Ja, ist erst einmal die regulatorische Einstellung aller Funktionen des Organismus erfolgt, so bietet die Erweiterung der Hautgefäße ihrerseits und die damit zusammenhängende umfänglichere Durchblutung der Haut bei breiter Strombahn mit assimilisatorischer Tendenz, zusammen mit der durch die Insolation gebotenen Möglichkeit einer Wärmezufuhr bei ruhigem Liegen in der Sonne, die beste Gelegenheit zu den heute in den Höhenkurorten so beliebten Liegemastkuren, auf die hier näher einzugehen, der Raum fehlt.

Schlaf.

Daß bei vielen Menschen beim Übergang ins Höhenklima zunächst der nächtliche Schlaf nicht den gewünschten erquickenden Einfluß wie im Tieflande hat, ja Angst- und Erregungszustände, eventuell verbunden mit Atemnot auftreten und zwar ebenfalls wieder besonders leicht bei anämischen und solchen Personen, deren Gefäßregulationsapparat mangelhaft funktioniert, läßt sich gleichfalls auf unserer mechanischen Grundlage aus den Verhältnissen der Blutverteilung unschwer verstehen.

Beruht die erquickende Wirkung des Schlafes, wie ich dies seinerzeit in einer kleinen Mitteilung über Schlafmittel[1]) eingehender begründet habe, auf der durch Abflachung und Verbreiterung des Blutstromes im Zentralnervensystem begünstigten Assimilisation, zu welcher aber doch ein gewisser Druck des Blutstromes in den

1) Vgl. a. a. O. Württemb. med. Korrespondenzblatt 1909.

Gefäßen nötig ist, so ist klar, daß der assimilisatorische Vorgang bei erheblicherem Absinken des Blutdruckes und vor allem bei Gehirnanämie nicht in entsprechender Weise erfolgen kann. Ein solches mit Gehirnanämie verbundenes Absinken des Blutdruckes wird aber, ehe Anpassung der Blutmenge an die Höhe erfolgt ist, eintreten müssen, sobald der zentrale Gefäßregulationsapparat infolge Ermüdung beim Einschlafen den Tonus der zur übermäßigen Erweiterung neigenden erwähnten Gefäßgebiete nicht mehr kompensatorisch aufrecht erhält, so daß dann diese sich mit Blut übermäßig füllen und so dasselbe anderen Teilen, wie z. B. dem Gehirn, entziehen, womit dann gerade beim Einschlafen es zum Auftreten der Erscheinungen der Gehirnanämie kommt. Auch hier lassen sich diese Mißstände, die lediglich auf ungenügender Blutzufuhr zum Gehirn zurückzuführen sind, meist durch entsprechende tiefere Lagerung des Kopfes unschwer beheben.

Es ist aber auch interessant und spricht gleichfalls für unsere Auffassung des Wirkungsmechanismus der Höhenwirkung, daß von allen bisher versuchten pharmakologischen Mitteln es gerade das Kokain und Menthol sind, welche sich bei Bekämpfung der Höhenkrankheit als besonders brauchbar erwiesen haben. Beiden kommt eine ganz ausgesprochene Wirkung im Sinne einer Verengerung der kleinen Gefäße, offenbar unter direkter Erhöhung ihres Muskeltonus zu, wie dies hinsichtlich des Kokains in demnächst zu veröffentlichenden Versuchen Nick gezeigt hat.

Talkrankheit.

Zum Schlusse möchte ich auf eine bisher nicht beachtete Erscheinung hinweisen, die ich im Gegensatz zur Bergkrankheit als Talkrankheit bezeichnen möchte. An mir selbst und anderen habe ich, besonders bei sehr schneller Rückkehr aus dem Höhenklima ins Tiefland, eine Reihe unangenehmer Symptome beobachten können, die offenbar auf die nun im entgegengesetzten Sinne sich auf das der Höhe angepaßte Gefäßsystem und die dasselbe füllende vermehrte Blutmenge geltend machende Drucksteigerung zurückzuführen sind.

So habe ich, wenn ich nach längerem Aufenthalt auf einer Höhe von 1500 bis 1800 m plötzlich ins Tal auf 700 bis 800 m abstieg, wiederholt Nasenbluten auftreten sehen, ferner ein unangenehmes Allgemeingefühl von Unruhe und Bedrücktheit empfunden, wie es auch bei Gehirnhyperämie aus anderen Gründen auftritt; ebenso war zunächst für einige Tage der Appetit gestört. Alle diese Symptome

lassen sich aber unschwer dahin deuten, daß eben unmittelbar nach Rückkehr ins Tiefland unter der Wirkung des sich nun wieder auf die Gefäße geltend machenden höheren Luftdruckes, die im Gefäßsystem enthaltene Blutmenge im Verhältnis zu dessen Volumen eine zu große ist, um dem Gefäßzentrum eine geordnete regulatorische Blutverteilung zu ermöglichen.

Sowohl die Erscheinungen der Talkrankheit, wie jene der Höhenkrankheit können aber sehr wesentlich gemildert, ja ganz vermieden werden wenn man den Übergang von der Höhe zur Tiefe oder umgekehrt allmählich, d. h. innerhalb vier bis fünf Tagen herbeiführt, so daß pro Tag der Unterschied nur 200 bis 300 m beträgt. Dieser Differenz sich ohne Störung anzupassen ist der Organismus der meisten Menschen fähig. Es wäre deshalb gewiß empfehlenswert, wenn die großen Höhenkuranstalten für den Übergang ihrer Patienten in das Höhenklima und aus demselben in das Tiefland für geeignete Zwischenstationen sorgen würden, womit sich nicht nur manche subjektiv, sondern auch objektiv nachteiligen Störungen des Befindens der Kranken durch Anpassung vermeiden ließen. Da aber nun die Druckdifferenz mit der Höhe abnimmt, so werden nach Anpassung an den Luftdruck eines höheren Standquartiers von etwa 1800 bis 2000 m Höhe für kürzere Zeit von nur 24 Stunden auch größere Höhendifferenzen ohne das Auftreten von Störungen leichter ertragen werden.

Aus den hier nur in Kürze gegebenen Andeutungen der Erklärung der Wirkungen der Luftdruckverminderung im Höhenklima auf mechanischer Grundlage dürfte sich aber ergeben, daß auch unabhängig von dem Einfluß, welcher einer Herabsetzung des Sauerstoffpartialdruckes in größeren Höhen zukommt, es sich auch auf bloß mechanischer Grundlage sehr wohl erklären läßt, warum der Aufenthalt im Höhenklima für Gesunde und Kranke verschiedenster Art einen so außerordentlich günstigen, stärkenden und erfrischenden Einfluß zu entfalten vermag, so daß man ja von der Wirkung des Höhenklimas als von einer förmlich verjüngenden gerne spricht. Daß bei einer wirklich rationellen, kurmäßigen Ausnutzung der geschilderten Wirkungen, unter Vermeidung der den heilsamen Einfluß benachteiligenden Nebenumstände, sich der Nutzeffekt an Gesunden und vor allem auch an solchen Kranken, bei welchen die geschilderten Veränderungen im Organismus ohne Nachteil ertragen werden, noch günstiger wird gestalten lassen, als es bisher ohne Berücksichtigung der mechanischen Seite der Wirkungen des Höhenklimas der Fall war, dürfte kaum zu bezweifeln sein.

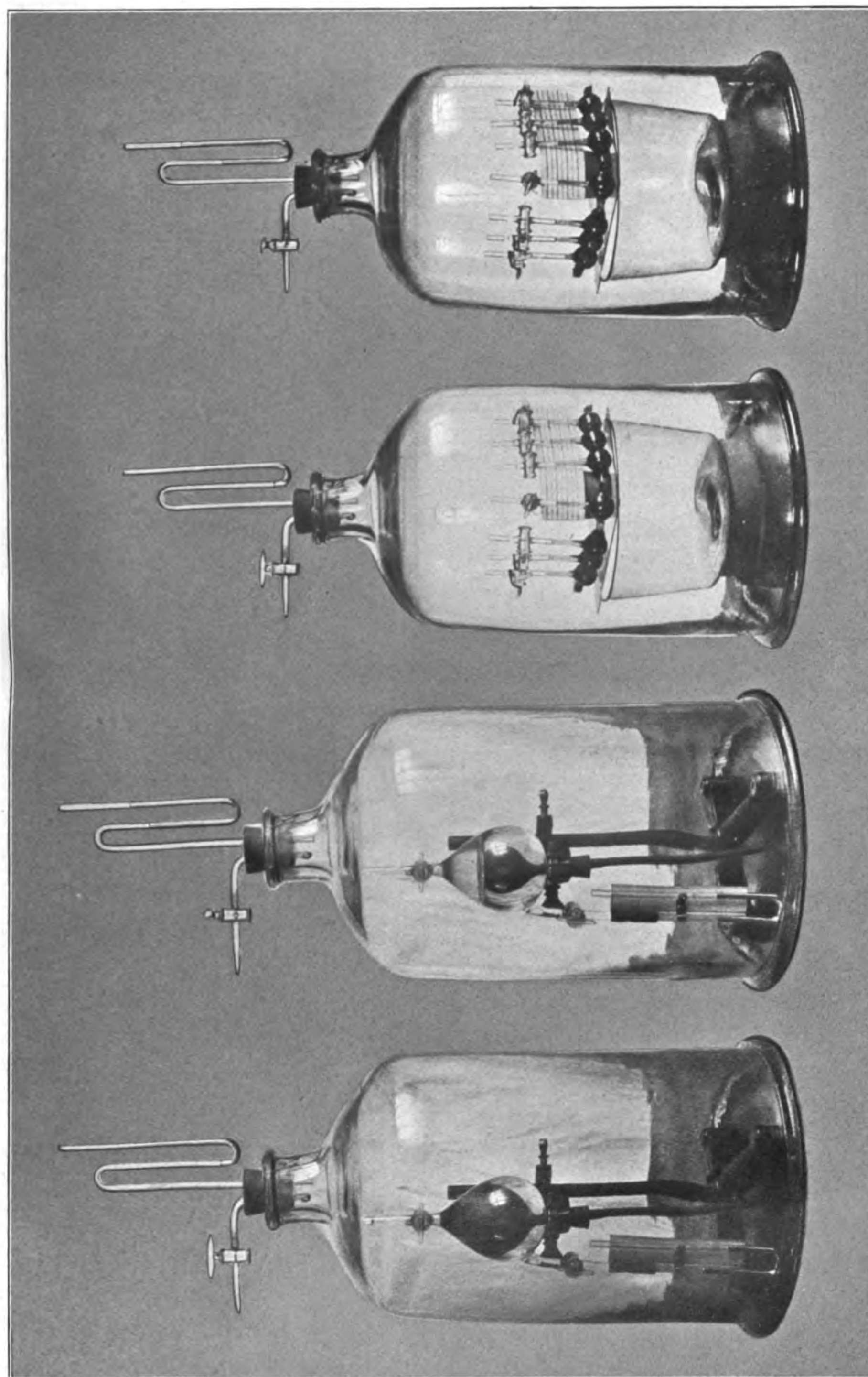


Fig. 1. Fig. 2. Fig. 3. Fig. 4.

Es ist aber bekanntlich die hier von mir dargelegte und eingehender experimentell physikalisch begründete Auffassung des mechanischen Einflusses der Luftdruckerniedrigung noch vor 30 Jahren auch unter den Klinikern allgemein verbreitet gewesen, wie dies z. B. auch die Ausführungen Oertels[1]) in seiner respiratorischen Therapie zeigen.

Sieht man aber die neuere und ältere Literatur über die Wirkungen des Höhenklimas durch, so wird man finden, daß die meisten Erscheinungen, auch die, welche sich durch das Absinken des Sauerstoffpartialdruckes nicht oder nur gezwungen erklären lassen, sich auf Grund des hier dargestellten mechanischen Einflusses und vor allem der durch ihn bedingten Veränderung der Zirkulation und Blutverteilung ohne besondere Schwierigkeit klar stellen lassen.

1) Ziemssens, Handbuch d. Allg. Therapie 1882, Bd. I, Tl. 4, S. 349ff.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.

76. Band. 1. Heft.

ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG.**

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG IN BADEN-BADEN.

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

Sechsundsiebzigster Band erstes Heft

(Mit 17 Kurven)



LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1914

Ausgegeben am 26. März 1914.

INHALT.

Das **Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie** erscheint in zwanglosen Heften, von denen 6 einen Band mit 30 Bogen bilden. Preis eines jeden Bandes M. 17.—.

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. O. Schmiedeberg, Straßburg i. Els.

